

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE

582

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

da Mayer J.-M. BROMBERG

Né à Varsovie, le 8 Mars 1910

SYNERGIE
HYPOPHYSO-FOLLICULAIRE
DANS LES TROUBLES MENSTRUELS

Président : M. COUVELAIRE, Professeur

IMPRIMERIE SCHNEIDER FRÈRES & MARY

18 BIS, RUE RASPAIL
LEVALLOIS-PERRET

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

J.-M. BROMBERG

Né à Varsovie, le 8 Mars 1910

SYNERGIE HYPOPHYSO-FOLLICULAIRE DANS LES TROUBLES MENSTRUELS

Président : M. COUVELAIRE, Professeur

IMPRIMERIE SCHNEIDER FRÈRES & MARY

18 BIS, RUE RASPAIL
LEVALLOIS-PERRET

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN. M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	GRÉPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOIGNOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	LEVEUF. . . . Pathologie chirurgi- cale.
BERNARD (Étienne.) Pathologie médi- cale.	M ^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
BOULIN. . . . Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psy- chiâtrie.
BULLIARD . . Histologie.	MOREAU . . . Pathologie médicale.
CATHALA. . . Pathologie médicale.	MOULONGUET Pathologie chirurgi- cale.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.	MOUQUIN. . . Pathologie médicale.
DOGNON . . . Physique.	OBERLING . . Anatomie patholo- gique.
FEY. Urologie.	PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chi- rurgicale.
GALLIARD . . Parasitologie.	PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
GASTINEL. . . Bactériologie.	PORTES. . . . Obstétrique.
DE GAUDART D'ALLAINES. Patho- logie chirurgicale.	RICHET. . . . Physiologie.
GAYET Physiologie.	SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
GIROUD. . . . Histologie.	SÈNEQUE. . . Pathologie chirurgi- cale.
HAGUENAU. . Pathologie médicale.	TROISIER. . . Pathologie expéri- mentale.
HALPHEN. . . Oto-rhino-laryngol.	TURPIN. . . . Pathologie médicale.
HAZARD . . . Pharmacologie.	VIGNES. . . . Obstétrique.
HUGUENIN . . Anatomie patholog.	WILMOTH. . . Pathologie chirurgi- cale.
JOANNON. . . Hygiène.	BESANÇON (Justin). Hydrologie.
LABBÉ (Henri). Chimie biologique.	
LACOMME. . . Obstétrique.	
LANTUÉJOUL. Obstétrique.	
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.	
LEMAIRE. . . Pathologie expéri- mentale.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
ALGLAVE. . . Pathologie chirurgi- cale.	LEROUX . . . Anatomie patholo- gique.
BUSQUET. . . Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT.	
BRULÉ		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN		VELTER.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SÉZARY.			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.
FROY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Bien faible témoignage de reconnaissance
pour la tendre affection qu'ils m'ont toujours
témoignée et pour le bonheur que j'ai trouvé
auprès d'eux.*

A MA GRAND'MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE,
Membre de l'Académie de Médecine.
Professeur de Clinique Obstétricale de la Faculté de Médecine
de Paris.
Officier de la Légion d'Honneur.

*qui m'a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*L'hommage de mes sentiments respectueux
et reconnaissants.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

Accoucheur des Hôpitaux,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

qui m'a donné toutes facilités de documentation et de travail dans son service.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse affection et de ma gratitude pour tous les conseils qu'il m'a, de tous temps, prodigués.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

SYNERGIE HYPOPHYSO-FOLLICULAIRE DANS LES TROUBLES MENSTRUELS

INTRODUCTION

Sous l'influence des travaux de Camus et Roussy une sorte de réaction s'était manifestée qui tendait à limiter les fonctions hypophysaires.

La découverte des hormones hypophysaires de menstruation a bouleversé les conceptions que l'on avait acquises sur la valeur endocrinienne du lobe antérieur de l'hypophyse. La sécrétion gonadotrope du lobe antérieur et la folliculine agissent l'une et l'autre sur le tractus génital, mais leur action est complètement différente. L'extrait hypophysaire n'exerce son action que d'une façon indirecte, en stimulant la sécrétion ovarienne.

Les relations indirectes s'établissent assurément aussi entre l'hypophyse et l'ovaire par intermédiaire d'organes qui, influencés par l'une de ces glandes, réagissent sur l'autre. L'hypophyse et l'ovaire nous apparaissent comme deux éléments liés intimement entre eux. Le système nerveux et les autres organes endocriniens régularisent leurs inter-relations et constituent ainsi un complexe sexuel endocrinien.

Aujourd'hui, d'innombrables données expérimentales ont opéré une révision précise de ces faits, à la lueur desquelles il est possible de mieux comprendre la pathogénie des troubles de la fonction génitale.

Dans l'organisme vivant il y a toujours collaboration hormonale et jamais action isolée d'une hormone pure.

Les résultats endocrinologiques en clinique sont rare-

ment dus à une action directe des produits opothérapiques, mais bien souvent indirecte, dépendant de l'état d'équilibre hormonal de l'organisme au moment où ils sont prescrits.

Nous estimons que la thérapeutique des troubles ovariens doit s'inspirer de la physiologie des hormones à action génitale. Chaque hormone doit être introduite dans l'organisme au moment où son action devrait s'exercer à l'état physiologique.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DES HORMONES PRÉHYPOPHYSAIRES A ACTION GÉNITALE

I

Historique.

Le rôle de l'hypophyse comme glande endocrine déjà entrevu par Brown Sequard, était tombé en oubli jusqu'à une époque relativement récente. Ce n'est qu'à la fin du siècle dernier que V. Harsley (1886) et Marinesco (1894), par des hypophysectomies, effectuées respectivement sur les chiens et sur les chats, ont donné un fondement solide à la théorie endocrinienne.

Cushing, en 1910, est un des premiers à préciser expérimentalement le rapport entre l'hypophyse et les glandes génitales ; il constate la dégénérescence et l'absence de formation de spermatozoïdes chez les animaux ayant subi une hypophysectomie.

A cette époque on tend à attribuer à l'hypophyse plusieurs fonctions qui ne lui appartiennent pas, entre autres, on la croit la cause d'obésité et de diabète insipide.

C'est à Camus et Roussy qu'on doit le grand mérite de corriger les notions acquises par une série de mémorables expériences datant de 1912. Ces auteurs ont démontré que certaines fonctions, jusque-là considérées comme hypophysaires, étaient d'origine hypothalamique.

Evans, en 1921, fait connaître qu'il est arrivé à produire expérimentalement des rats géants par injections d'extrait antéhypophysaire alcalin.

La découverte du rôle considérable joué par le lobe antérieur de l'hypophyse dans la régulation du système génital vient lui redonner un intérêt puissant.

Cette fonction, soupçonnée par Cushing en 1910, a vu son déterminisme bien précisé depuis les travaux de Zondek et Ascheim qui ont publié en 1927 une étude complète du test qui leur a permis de démontrer les rapports antéhypophyso-ovariens. Ils déclanchèrent la puberté chez une souris femelle impubère de 7 gr. par l'implantation d'un fragment d'antéhypophyse de bovidé mâle ou femelle. Cette étude fut précédée par les travaux de Zondek et Smith qui, presque simultanément, montrent une accélération de développement du système génital femelle à la suite d'implantations antéhypophysaires.

A partir de 1927, les recherches sur les actions du lobe antérieur de l'hypophyse se sont multipliées, et ont donné naissance à de nouvelles découvertes.

Brouha, Simonnet, Hinglais et Guy Laroche, en France et Belgique; Smith et Engle, en Amérique; Zondek et Ascheim, en Allemagne, se sont particulièrement attachés à la question.

Ces travaux ont permis à Brouha et Simonnet de conclure de l'existence d'un système hypophyso-génital, le lobe antérieur étant le moteur du cycle ovarien.

Ascheim et Zondek, en juillet 1927, démontrent l'existence, dans les humeurs d'une femme enceinte, d'une hormone douée de propriétés physiologiques analogues à l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse. Elle serait formée de deux principes dont l'un assure le phénomène de maturation folliculaire (prolan A), l'autre le phénomène de lutéinisation (prolan B).

Brindeau et Hinglais, en 1934, ont admis l'existence d'un troisième principe qui prépare le follicule à subir l'action du prolan B.

Cette opinion n'est pas unanimement admise, certains auteurs avec Champy, Courier et Aron persistant à penser qu'une seule hormone, agissant à des doses ou suivant des modalités différentes, peut provoquer les deux effets distincts.

Ascheim et Zondek, en 1927, proposent le test, basé sur l'injection d'urine à la souris impubère, comme moyen de diagnostic de la grossesse.

Brouha, Hinglais et Simonnet emploient le souriceau mâle. Friedmann perfectionne ces méthodes biologiques en vue du diagnostic de la grossesse par l'emploi d'une lapine. Cette réaction permet le diagnostic précis et précoce, facile à poser par le simple examen macroscopique des ovaires.

Ascheim confirme, en 1931, qu'il existe dans les urines des femmes ménopausiques ou atteintes de cancer de l'utérus une substance capable de provoquer seulement la maturation folliculaire. La clinique vient confirmer les faits acquis par l'expérimentation.

Goldstein, déjà en 1913, a signalé des acromégalies consécutives à la castration.

D'après les observations, publiées par Eidelsberg, l'insuffisance hypophysaire s'accompagne très fréquemment d'oligoménorrhée.

Vignes reconnaît que la céphalée menstruelle peut parfois être la conséquence d'une congestion hypophysaire.

Jentzer, en 1924, a observé un adénome éosinophile qui a entraîné de l'aménorrhée pendant huit ans. Après l'opération il remarque la régression des symptômes acromégaliques et la réapparition des règles.

Fandler et Gross, en 1908, ont fait remarquer que certaines femmes enceintes présentaient à la fin de la grossesse un faciès et des extrémités à caractères acromégaliques. Marek et Fruhinsholz citent des cas d'acromégalie chez la femme enceinte, qui disparaissent en quelques mois après l'accouchement.

Les rapports entre l'hypophyse et l'ovaire étant ainsi établis, on a recherché si l'hypophyse ne serait pas liée aux autres glandes endocrines de l'organisme.

Aron, Houssay, Crew et Wiesner démontrent l'existence d'une hormone antéhypophysaire à action thyroïdienne.

Aron l'appelle thyroostimuline et décrit en 1929 un test histologique qui permet son étude.

D'après Aron et Benoit il y aurait un certain balancement réciproque entre les quantités de thyroostimuline et les quan-

tités de folliculine présentes dans le sang, ce qui prouve que le corps thyroïde serait susceptible d'intervenir dans les équilibres hormonaux du système préhypophyso-ovarien.

L'ablation totale du lobe antérieur, comme elle était pratiquée par Allen, Adler et plusieurs autres auteurs, entraîne chez l'animal une cachexie progressive avec une atrophie générale du système endocrinien : glandes génitales, thyroïde, parathyroïdes, cortex surrénal et thymus. Des injections répétées d'extraits antéhypophysaires provoquent la stimulation de ces glandes avec une hyperplasie marquée.

Rivoire conclut que c'est par l'intermédiaire de l'hypophyse que se font les corrélations glandulaires.

D'après les travaux récents, le lobe antérieur de l'hypophyse nous apparaît comme facteur général de la régulation d'activité endocrinienne.

II

Lobe antérieur de l'hypophyse et mécanisme régulateur d'activité ovarienne.

La fonction sexuelle du lobe antérieur est devenue, en l'état actuel de nos connaissances, la plus importante, peut-être, des fonctions hypophysaires. L'hypophyse et l'ovaire sont liés par une solidarité remarquable formant ensemble un appareil physiologique étroitement coordonné.

Le lobe antérieur intervient en tout moment de la vie génitale de la femme. Ce fait est prouvé par l'effet provoqué par l'hypophysectomie chez les animaux, par les méthodes d'implants et d'extraits injectables.

Smith remarque l'atrophie ovarienne après l'ablation de l'antéhypophyse. Jones fait connaître que le poids de l'ovaire diminue rapidement chez les rates hypophysectomisées.

D'une manière générale on observe l'atrophie de tout le tractus génital chez les animaux des deux sexes. Chez la femelle impubère, qui a subi l'ablation de l'antéhypophyse, la croissance est inhibée, il n'y a pas d'apparition des caractères sexuels secondaires, les organes génitaux externes ne se développent pas. L'ovaire reste petit et ne contient que des follicules de de Graaf dégénérés, des follicules primor-

diaux et des cellules interstitielles. L'absence totale de corps jaune indique qu'il n'y a pas eu d'ovulation. L'utérus et la muqueuse vaginale ne se développent pas.

Chez la femelle pubère, on observe la régression du tractus génital. Les cycles œstraux cessent de se manifester, l'appétit sexuel disparaît, l'ovulation s'arrête, les follicules et les corps jaunes dégénèrent. La dégénérescence utérine est plus marquée que celle qui suit la simple castration ; Brouha et Simonnet en déduisent que l'action pituitaire est au moins en partie spécifique.

Chez une rate, qui a été fécondée, l'avortement se produit dans les trois jours qui suivent l'intervention.

Pour corriger les troubles dus à l'ablation de l'hypophyse, on fait des implants qui éveillent l'activité génitale chez les animaux impubères hypophysectomisés et restituent *ad integrum* les organes génitaux des animaux adultes.

Les extraits antéhypophysaires administrés par la voie parentérale ont donné à Crew, Cushing et Homans des résultats presque analogues.

A la suite du traitement antéhypophysaire par les implants, le tractus génital des rats femelles impubères atteint précocement la structure anatomo-histologique et la valeur fonctionnelle qui caractérisent l'âge adulte. Chez la souris encore très jeune, loin de l'âge du premier rut, l'implantation d'un fragment de préhypophyse fraîche est suivie, environ au bout de quatre jours, de l'apparition du cycle œstral.

Les expériences ont porté particulièrement sur les souris (Zondek et Ascheim) et les rats (Evans et Engle) parce que le rut se manifeste chez eux par des modifications faciles à reconnaître sur le frottis du mucus vaginal. Zondek démontre que l'injection d'urine de femme enceinte, contenant des fortes quantités d'une substance analogue aux extraits antéhypophysaires, peut déterminer chez la souris impubère trois types de réactions :

I. *Réaction de maturation folliculaire.* — Les follicules grossissent, deviennent kystiques ; en général ce processus n'est pas suivi d'ovulation et le follicule ne se rompt pas, il reste « atrésique ».

II. *Réaction hyperémique et hémorragique.* — Tout organe, et surtout l'ovaire, est hyperémique ; les vaisseaux dilatés et parfois les follicules lutéinisés sont le lieu d'une hémorragie, contrairement à ce qui se produit à l'état normal. Le folli-

cule hémorragique, qui nous apparaît comme une saillie violacée à la surface de l'ovaire, fut nommé par Zondek « point hémorragique ».

III. *Réaction de lutéinisation.* — Des corps jaunes se forment non seulement au niveau de follicules rompus, mais aussi au niveau de ceux dont la thèque ne s'était pas déchirée (corps jaunes atrétiques).

Nous avons repris les expériences d'Evans et Engle sur les rates impubères. A un lot de rats femelles impubères nous avons injecté l'Antéparsine Grémy ⁽¹⁾ ; des prélèvements du mucus vaginal ont été faits deux fois par vingt-quatre heures, matin et soir.

Nous avons constaté les modifications successives de la muqueuse vaginale et ce n'est qu'à la fin de la phase de maturation folliculaire qu'on remarque que sa desquamation fournit uniquement des cellules kératinisées dénonçant l'œstrus. Zondek injecte à des rats femelles adultes l'extrait antéhypophysaire et obtient des effets différents à mesure qu'il intensifie son administration.

Une dose relativement faible entraîne l'œstrus prolongé avec kératinisation vaginale continue; les ovaires sont hyper-émiés, avec formation de grands follicules et parfois de corps jaunes.

Avec une dose plus élevée et longuement répétée on obtient un cycle œstral irrégulier avec caractère variable de l'enduit vaginal; les ovaires volumineux montrent des corps jaunes et des points hémorragiques. Une dose très grande, administrée en plusieurs fois, provoque la suppression des cycles œstraux avec enduit vaginal caractérisé par l'apparition de mucus, la disparition des cellules kératinisées et la persistance des leucocytes; les gros ovaires présentent de nombreux corps jaunes et des points hémorragiques.

Friedmann a réalisé des expériences particulièrement intéressantes chez le lapin adulte. Dans cette espèce, l'ovulation exige un coït préalable, subi par la femelle en période du rut. Friedmann obtient chez le lapin l'ovulation même sans coït, par injection d'urine de femme enceinte, tandis que l'urine non gravidique n'a pas cet effet. Le même auteur, dans d'autres expériences sur le lapin, a démontré que la formation de corps jaunes après ovulation est subordonnée normalement à la sécrétion de la préhypophyse. La rupture expérimentale

(1) Extrait de lobe antérieur d'hypophyse standardisé par titrage biologique.

des follicules mûrs, par ponction, ne suffit pas, d'après Friedmann, à déterminer l'évolution des corps jaunes ; par contre, en injectant directement dans les follicules un peu d'urine de femme enceinte il y détermine un processus de lutéinisation.

Chez la femelle gravide, les implants hypophysaires et les injections d'extraits entraînent la reprise de l'activité ovarienne.

D'après Brouha et Simonnet les implants hypophysaires au cours de la gravidité peuvent s'ensuivre des phénomènes suivants : la nidation de l'œuf ; formation de follicules lutéinisés et de faux corps jaunes ; maturation des follicules avec ovulation normale et formation de corps jaunes ; avortement si la grossesse est jeune et les doses suffisantes ; prolongation de la gestation au delà du terme normal.

Chez les souris séniles Zondek et Ascheim remarquent l'activité sexuelle se réveiller sous l'influence des implants préhypophysaires. Un rut et parfois plusieurs ruts successifs sont témoins de cette reprise d'activité génitale.

Nous avons pu nous rendre compte personnellement de l'effet stimulant produit par les extraits antéhypophysaires au niveau des ovaires.

Les lapins femelles pesant 2 kgs, qui ont subi préalablement une laparotomie exploratrice, reçoivent des doses différentes d'Antéparsine Grémy.

Avec une dose égale à une unité-lapin nous obtenons, quarante-huit heures après l'injection, un follicule hémorragique au niveau d'un seul ou de deux ovaires.

Une dose un peu plus élevée donne la réaction moyenne, caractérisée par l'apparition de deux ou trois follicules hémorragiques sur les ovaires. En augmentant encore la dose on voit apparaître à la surface des ovaires six à dix follicules hémorragiques.

Si on administre plusieurs unités, on obtient une véritable grappe de follicules hémorragiques, réaction maxima.

En augmentant encore la quantité d'extrait antéhypophysaire l'ovaire réagit en éclatant : c'est la réaction supramaxima.

Chez la femelle castrée le traitement même longtemps poursuivi n'entraîne aucune modification génitale.

Nous avons administré à des rates castrées une demi-unité-lapin d'extrait antéhypophysaire sans qu'une modification quelconque apparaisse au niveau du tractus génital.

L'injection d'extrait antéhypophysaire peut déterminer

la lactation. Cette fonction, d'après Evans, Simpson et Corner, est due à une hormone préhypophysaire distincte, qui exerce son action sur la mamelle indépendamment de toute influence ovarienne.

Les expériences ci-dessus confirment la théorie du « système hypophyso-génital » de Brouha et Simonnet.

La préhypophyse active le développement de l'ovaire, la croissance des follicules de de Graaf et leur transformation en corps jaunes ; elle déclanche l'ovulation, le rut chez les animaux et la menstruation chez la femme et chez certains anthropoïdes.

C'est en excitant l'ovaire, que la sécrétion antéhypophysaire provoque la sécrétion d'autres hormones, de la folliculine et de la lutéine, qui agissent à leur tour sur le tractus génital.

La folliculine sécrétée par les follicules de de Graaf, en voie de maturation, détermine l'apparition des caractères sexuels secondaires, l'œstrus, la préparation de l'utérus à l'action du corps jaune. Celui-ci sécrète la lutéine, préparant l'utérus à la nidation.

Nous sommes donc amenés à conclure avec Zondek que l'hypophyse est le moteur de la fonction sexuelle.

III

Les deux hormones préhypophysaires à action ovarienne : l'hormone gonadotrope et l'hormone lutéinisante.

Il semble bien établi actuellement que l'action folliculo-maturatrice et l'action lutéinisante se partagent entre deux hormones distinctes.

Hisaw a pu séparer du tissu hypophysaire deux principes qui, injectés à la femelle impubère, montraient des propriétés différentes. L'un provoquait la maturation rapide des follicules, l'autre la formation de corps jaunes.

Les extraits antéhypophysaires alcalins seraient surtout lutéinisants. L'hormone gonadotrope peut être obtenue en épuisant le lobe antérieur en milieu acide.

Les travaux d'Asheim, de Zondek, de Wiesner et de Collip confirment cette dualité hormonale.

Zondek, après avoir isolé de l'urine de femme enceinte les deux principes à action ovarienne, appelle « prolan A » l'hormone gonadotrope ou de maturation folliculaire, « prolan B » l'hormone lutéinisante.

Hisaw démontre que le prolan B ne peut pas agir sur le follicule ovarien non préparé à subir son action.

Brindeau et Hinglais individualisent une troisième hormone dont le temps d'action se place entre ceux de deux autres hormones. Ce principe de « pré-lutéinisation » est sans effet propre apparent sur le follicule, mais est indispensable pour sensibiliser celui-ci à l'action ultérieure du prolan B.

La notion de la pluralité des hormones antéhypophysaires n'est pas admise par tous les auteurs.

En réalité, on pourrait admettre qu'il n'existe qu'une hormone sexuelle dont l'action serait gonadotrope ou lutéinisante, suivant sa quantité dans les humeurs et suivant le degré de développement du follicule au moment où il subit l'action de l'hormone ; un follicule jeune achève rapidement sa maturation, un follicule proche de la maturité réagit par la formation d'un corps jaune.

Champy, Aron et Evans se sont faits défenseurs de cette manière de voir.

Après les expériences très concluantes de Courrier et Kehl, Crew et Wiesner, qui sont parvenus à dissocier deux principes à action génitale dans le même extrait, il nous semble logique d'admettre l'existence d'au moins deux hormones préhypophysaires en vue de la régularisation du fonctionnement ovarien. La difficulté de séparer les deux hormones vient probablement du fait que leur poids moléculaire est approximativement le même (environ 800).

L'hormone gonadotrope (prolan A de Zondek, hormone œstrogénique de Crew et Wiesner) détermine la maturation du follicule, l'ovulation, la formation de points hémorragiques et l'évolution de corps jaunes vrais. Chez la souris femelle impubère elle entraîne le rut, 96 heures après l'injection d'une unité-souris, avec congestion des ovaires et des cornes utérines. Chez la souris mâle impubère l'hormone

gonadotrope reste sans action macroscopiquement apparente (Brindeau et Hinglais).

L'hormone lutéinisante (prolan B de Zondek) détermine la lutéinisation massive des follicules. Elle n'agit que sur les follicules qui ont atteint un certain degré de développement. Son administration entraîne la lutéinisation des follicules renfermant encore un ovule d'où formation de corps jaunes atrétiques et stérilité temporaire consécutive.

Chez la souris femelle impubère cette hormone ne provoque aucun phénomène de maturation ou de lutéinisation. Agissant seule elle n'a donc chez la femelle impubère aucune action directe. Chez la souris mâle impubère elle détermine une congestion rapide du tractus génital, surtout marquée au niveau des vésicules séminales qui, normalement transparentes et minuscules, sont ici énormes et gorgées de sécrétion blanchâtre.

D'après Lipschütz le prolan A et le prolan B sont antagonistes entre eux, de même que la folliculine et la lutéine le sont entre elles. Les principes gonadotropes antéhypophysaires et ceux qui ont été extraits des humeurs de l'organisme gravide ne sont pas absolument identiques malgré leur analogie d'action physiologique, bien démontrée par Zondek et plus récemment par Hisaw, Brindeau et Hinglais.

Les extraits placentaires ou l'urine de femme enceinte injectés à des animaux hypophysectomisés ne déterminent à peu près aucune modification ovarienne, alors que les extraits hypophysaires ont la même action sur les animaux sans hypophyse que sur les animaux intacts. La présence de l'hypophyse est donc indispensable pour que l'action des prolans puisse s'exercer.

C'est une inactivité providentielle puisque, dans l'organisme de la femme enceinte, les énormes quantités de prolans circulant dans les humeurs ne peuvent pas produire la reprise de maturation des follicules ovariens, ni s'opposer à l'atrophie du corps jaune au cinquième mois. Les modifications hypophysaires pendant la grossesse ne permettent pas aux prolans de produire leur action ovarienne.

Les gonado-stimulines hypophysaires sont probablement sécrétées par les cellules chromophiles, la formation de prolans paraît être particulièrement liée à l'existence du placenta ou d'un produit de dégénérescence des villosités chorales.

IV

Cycle menstruel normal et intervention de la préhypophyse dans ce cycle.

La menstruation est dans le cycle génital de la femme un phénomène extérieur, facile à contrôler, qui peut donner des renseignements précieux sur le fonctionnement des glandes sexuelles. C'est une **manifestation** de la vie génitale commune à la femme et à certaines femelles d'anthropoïdes.

Les deux menstruations successives délimitent le cycle œstral dont le cours normal et régulier dépend de la sécrétion antéhypophysaire.

Il serait tout à fait inexact d'assimiler la menstruation de la femme au rut des animaux ; le rut a lieu à la phase où le follicule est mûr, prêt à éclater pour laisser échapper l'ovule ; la menstruation présente avec l'ovulation des rapports très variables. Ces deux phénomènes, malgré leur signification physiologique différente, sont liés intimement à la sécrétion sexuelle préhypophysaire. Le rut se produisant au moment de l'ovulation, l'hormone folliculo-maturatrice seule suffit à le provoquer ; pour qu'une menstruation normale se produise, il faut que l'action des deux hormones gonadostimulantes soit associée.

L'enduit vaginal des animaux présente des modifications microscopiques qui varient cycliquement et permettent de déterminer avec précision le moment du cycle où le prélèvement a été effectué. Le cycle œstral chez les animaux, comme l'ont démontré Long et Evans sur le rat et Allen sur la souris, se compose de phases suivantes :

1° L'œstrus ou rut coïncidant avec la maturation folliculaire complète ; à l'examen de l'enduit vaginal on ne constate que des cellules anucléées, kératinisées et les ovaires montrent des follicules à cavité distendue.

2° Le métœstrus où on trouve, dans le vagin, à côté des cellules kératinisées, de nombreux leucocytes ; les ovaires présentent des corps jaunes actifs et pas de follicules en développement.

3° Le dicestrus, état de repos ; l'enduit vaginal est principalement composé de mucus et dans l'ovaire on trouve des corps jaunes.

4° Le proœstrus correspond à la maturation folliculaire intense, cette phase est caractérisée par sa durée éphémère et par la présence dans le vagin des cellules à noyau dégénératif.

Cette évolution cyclique est entièrement subordonnée au fonctionnement de la préhypophyse. Il suffit d'injecter des quantités importantes d'extrait antéhypophysaire pour voir les follicules se lutéiniser sans ovuler ; d'où la nécessité pour la sécrétion hypophysaire d'une régulation physiologique.

Chez la femme normale le cycle menstruel se reproduit en moyenne tous les vingt-huit jours et fait subir des modifications périodiques importantes à tout le tractus génital. Il nous semble plus simple d'étudier séparément le cycle ovarien et le cycle utérin, quoique ces deux phénomènes se passent simultanément.

L'ovaire de la femme est en perpétuel remaniement depuis la puberté jusqu'à la ménopause. La maturation folliculaire commence peu de temps après la fin des règles précédentes. Elle se fait sous l'influence de l'hormone hypophysaire de maturation qui apparaît dans l'urine en petite quantité dès le cinquième ou sixième jour du cycle menstruel. Les follicules appelés à mûrir augmentent très rapidement de volume aux dépens des cellules de la « granulosa ». A l'intérieur de cette agglomération cellulaire on voit apparaître une lacune occupée par un liquide de plus en plus abondant, le « liquide folliculaire ». Le follicule ainsi distendu fait saillie à la surface de l'ovaire et se rompt brusquement laissant échapper l'ovule. L'hormone préhypophysaire de lutéinisation apparaît en ce moment dans les humeurs. Sous son influence le follicule vide subit une série de transformations qui donnent naissance au corps jaune. Cette véritable glande endocrine temporaire, devenue mûre cinq à six jours avant le début des règles, sécrète la lutéine qui s'oppose à la croissance d'un nouveau follicule. Si l'ovulation est suivie de fécondation, le corps jaune dure très longtemps et tient sous sa dépendance la nidation de l'œuf ; si la fécondation n'a pas lieu, il entre en régression à peine arrivé à sa période d'état, à cause de l'arrêt de la sécrétion d'hormone lutéinisante.

La préhypophyse, par son action gonado-stimulante,

déclanche la sécrétion des deux hormones sexuelles ovariennes, folliculine et lutéine. Celles-ci ont une action directe sur la paroi utérine et font subir à cet organe des modifications profondes évoluant d'une façon cyclique.

La première phase de ce cycle, qui correspond à l'apparition de la folliculine sécrétée par le follicule de de Graaf en voie de maturation, est caractérisée par la prolifération de la muqueuse utérine au dépens des culs-de-sac glandulaires. Elle dure du cinquième au quinzième jour après la fin des règles. L'épaississement de la muqueuse devient considérable cinq à six jours avant le début des règles. L'endomètre prolifère et s'œdématie, les culs-de-sac glandulaires sont gorgés du mucus : c'est le stade prémenstruel ou prégravidique. Ce développement énorme de l'utérus est dû à la lutéine, qui exerce son action sur l'endomètre, préparé antérieurement par la folliculine. Si l'œuf est fécondé, la prolifération se poursuit pour préparer la nidation et pour former les caduques et le placenta. Dans le cas contraire, la présence dans les humeurs d'un excès d'hormones ovariennes détermine un ralentissement de la sécrétion génitale hypophysaire et à défaut de cet excitant physiologique l'ovaire n'est plus capable de sécréter la folliculine et la lutéine. En conséquence l'édifice endométrial prémenstruel s'écroule et la menstruation apparaît. Quelques jours après l'hormone hypophysaire de maturation revient dans les humeurs et ainsi le cycle continue, interrompu temporairement par les grossesses.

Chez la femme, le cycle des menstruations peut se poursuivre très rarement sans ovulation et sans formation de corps jaune. Corner, en étudiant dans ces cas l'évolution de la muqueuse utérine, démontre que ces anomalies ne sont pas équivalentes à des règles véritables.

V

Troubles de la menstruation par perturbation hormonale hypophysaire.

La préhypophyse étant « le moteur de la fonction sexuelle », ses dérèglements dans le sens d'hypo ou d'hyperfonctionnement retentissent considérablement sur le cours

du cycle menstruel. Les règles peuvent se traduire par un flux sanguin insignifiant (hypoménorrhée), ne survenir qu'à des intervalles très espacés (oligoménorrhée), manquer complètement (aménorrhée), ou au contraire elles peuvent devenir trop fréquentes et trop abondantes (polyménorrhée et hyperménorrhée).

L'hypophyse malade peut cesser la production du prolan. Il en résulte une diminution ou absence de flux menstruel. L'aménorrhée chez les basedowiennes ressort fréquemment de l'hypofonctionnement hypophysaire.

En 1904, Madelung était un des premiers à démontrer en clinique humaine que de la destruction de l'hypophyse s'ensuit des troubles génitaux importants. Il apporte le cas d'une fillette de 9 ans, dont une balle vint détruire l'hypophyse et entraîner un arrêt de croissance, une certaine adiposité, l'absence de développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires. Dans les cas de destruction de l'antéhypophyse par une tumeur, on trouve presque toujours des troubles menstruels. L'adénome chromophile formé de cellules peu sécrétoires s'accompagne du syndrome clinique d'hypopituitarisme. Il entraîne très précocement, et d'une façon constante, une atrophie des ovaires avec aménorrhée et stérilité.

L'adénome éosinophile formé de cellules à caractères sécrétoires marqués se manifeste en clinique par le syndrome d'acromégalie. L'aménorrhée est fréquente mais nullement constante. Hirsch constate que dans l'acromégalie les règles sont supprimées dans 94 % des cas. Il considère que les tumeurs éosinophiles, quoique composées de cellules à type sécrétoire, ne sont pas capables de remplacer la sécrétion de l'hypophyse normale au point de vue génital.

L'insuffisance hypophysaire s'accompagne presque toujours d'oligoménorrhée ou d'aménorrhée. Eidelsberg cite quinze cas d'hypopituitarisme chez les femmes à l'âge d'activité génitale, dont huit n'étaient jamais réglées et quatre présentaient des règles insuffisantes et irrégulières. Les femmes atteintes de cachexie hypophysaire (maladie de Simmonds) présentent, à côté d'amaigrissement, d'hypotension et d'hypoglycémie, les signes d'insuffisance ovarienne : menstruations irrégulières et atrophie des organes génitaux.

Les signes cliniques peuvent donner souvent des indications précieuses pour décèler, à la base d'anomalie menstruelle, un trouble hypophysaire. Ce sont surtout des petites femmes obèses, avec prédominance du tissu adipeux à

l'abdomen et au bassin, à organes génitaux mal développés et à pilosité de type masculin, sujettes souvent aux migraines, qui présentent le dérèglement de la sécrétion gonado-stimulante. A l'examen des yeux on peut constater le rétrécissement des champs visuels, parfois la papillite, révélant un adénome hypophysaire silencieux. La radiographie peut montrer les anomalies des formes et des dimensions de la selle thurcique dans le cas de tumeur hypophysaire.

Le dosage des gonadostimulines dans le sang et les urines est d'un secours précieux pour dépister les perturbations de la sécrétion hormonale. L'absence du prolan A dans les urines d'une femme atteinte d'aménorrhée sera en faveur de lésion hypophysaire, puisque, à défaut de cette hormone, la maturation folliculaire ne peut plus avoir lieu.

Une tolérance anormalement forte au glucose serait aussi en faveur d'une cause hypophysaire.

Une insuffisance ovarienne peut être facilement distinguée par le dosage de l'insuffisance hypophyso-gonadique, puisque la teneur des humeurs en hormones gonado-stimulantes augmente dans le cas d'aménorrhée ovarienne.

Lipschutz a démontré que la préhypophyse du cobaye qui a subi une castration partielle semble être plus active ou plus riche en prolan A, que l'hypophyse normale. Ainsi activée elle déterminerait un fonctionnement exagéré et irrégulier du fragment ovarien qui provoque à son tour un cycle sexuel troublé.

Hoffbauer a remarqué que les lésions de l'endométrite hyperplastique ressemblent beaucoup aux altérations que présente la muqueuse utérine de l'animal, chez lequel on a implanté à plusieurs reprises le lobe antérieur de l'hypophyse. D'autre part, cette affection a été observée dans quelques cas où il y avait hypertrophie du lobe antérieur avec acromégalie. Il en conclut que l'endométrite hyperplastique est due à l'exagération de la sécrétion antéhypophysaire. Hoffbauer évoque la même cause dans la formation de kystes folliculaires qui s'observent souvent en cas d'hyperplasie de l'endomètre.

Rivoire prétend que l'hypophyse est à la base de plus de la moitié des aménorrhées non inflammatoires. La plupart des polyménorrhées, qui n'ont pas à leur origine une cause locale utérine, sont dues, d'après cet auteur, à une hypersécrétion d'hormone gonadotrope.

Ainsi, une insuffisance d'hormone de maturation sera la cause d'aménorrhée ou d'oligoménorrhée.

L'insuffisance d'hormone lutéinisante, très rarement rencontrée et difficile à identifier, entraîne en général une longue période d'aménorrhée entrecoupée par des ménorragies souvent inquiétantes. La biopsie d'une parcelle de muqueuse utérine, examinée microscopiquement, la montre dans la phase de prolifération endométriale, le stade pré-menstruel ne pouvant être obtenu sans lutéine.

L'exagération de la sécrétion hypophysaire d'hormone de lutéinisation détermine en général une aménorrhée par persistance anormale du corps jaune, soit par lutéinisation massive de l'ovaire avec atrésie folliculaire. Certains adénomes hypophysaires et les tumeurs placentaires s'accompagnent très fréquemment d'hypersécrétion lutéinisante ; le placenta sécrète en effet une hormone de lutéinisation très voisine de celle de l'hypophyse. Dans ces deux cas il y a apparition de prolan B dans les urines, qu'on met en évidence par les réactions biologiques.

Une hypersécrétion d'hormone hypophysaire de maturation est souvent à l'origine des polyménorrhées. C'est à la puberté et à la ménopause que les polyménorrhées sont les plus fréquentes, puisque à ces deux époques extrêmes de la vie génitale l'activité hypophysaire est irrégulière.

VI

Le rôle du lobe antérieur dans le déclanchement de la puberté.

La première menstruation survenue à l'aurore de la vie génitale de la femme est la plus évidente manifestation de la puberté. C'est une période pendant laquelle apparaissent ou s'accroissent les caractères sexuels secondaires. L'ovaire se congestionne, grossit plus vite que les autres organes, un follicule arrive à la maturité et se rompt, mettant en liberté un ovule.

La première menstruation est en général précédée par l'apparition de caractères sexuels secondaires et son imminence est annoncée par l'écoulement leucorrhéique et de la pesanteur à l'hypogastre ou dans les aines.

La puberté peut être considérée comme un état d'équilibre entre l'hormone hypophysaire de croissance et les hormones gonado-stimulantes.

Avant l'avènement de la puberté c'est l'hormone de croissance qui exerce une action prédominante sur l'organisme et s'oppose probablement à l'action des hormones hypophysaires sexuelles. Il n'est pas douteux qu'avant la puberté et même dès la période fœtale, le tissu de la préhypophyse contient déjà les hormones sexuelles. Mais leur quantité sécrétée dans le sang est très faible, tandis que l'hormone de croissance est sécrétée très abondamment. A l'âge adulte c'est l'inverse qui s'est produit : l'hormone de croissance n'existant presque plus dans les humeurs, les hormones gonado-stimulantes sécrétées en grande quantité par la préhypophyse entraînent l'épanouissement complet de l'activité génitale.

La puberté se place ainsi entre deux périodes différentes de la vie, la première caractérisée par la croissance somatique, la seconde par le développement sexuel.

Evans émit l'hypothèse d'un antagonisme entre la gonado-stimuline et l'hormone de croissance ; pendant l'enfance, l'organisme étant saturé d'hormone de croissance, la gonado-stimuline est inhibée dans son action sur le tractus génital ; à l'âge de la puberté l'hormone hypophysaire de croissance diminue dans les humeurs et l'action des hormones préhypophysaires sexuelles s'exerce sur l'ovaire. Le prolan A provoque la sécrétion de la folliculine par un follicule de de Graaf en voie de maturation et celle-ci détermine la venue des caractères sexuels secondaires. Le prolan B préside à la formation du corps jaune aux dépens du follicule qui s'était rompu, après avoir laissé échapper un ovule. La lutéine, produite par le corps jaune, fait apparaître l'édifice endométrial prégravidique qui, en s'écroulant, donne lieu à la première menstruation.

La théorie d'antagonisme hormonal génito-somatique s'appuie sur les preuves suivantes : le lobe antérieur d'animaux impubères contient la gonado-stimuline puisque, injecté à d'autres sujets impubères, il fait apparaître l'œstrus ; d'autre part Evans et Long ont fait connaître que chez les rats normaux, soumis à des injections répétées d'extraits à action somatotrope, les signes vaginaux d'œstrus cessent de se manifester ; enfin, Simon et Grimes considèrent que les extraits alcalins somatotropes ont une action lutéinisante qui s'oppose, par conséquence, à l'action folliculo-maturatrice.

Certains travaux apparus plus récemment s'opposent à la théorie d'antagonisme d'Evans.

Brindeau et Hinglais, Aron, Smith et Engle, ont prouvé qu'on ne peut déclancher la puberté précoce chez un animal qu'au-dessus d'un certain âge limité ; les injections et les implants hypophysaires, pratiqués au-dessous de cet âge, quelle que soit la dose administrée, ne déterminent pas la maturation folliculaire.

Pour Wirz, l'hypophyse des enfants avant l'âge de la puberté ne contient qu'une très faible quantité de la gonado-stimuline de maturation folliculaire ; l'hormone lutéinisante n'apparaît qu'à la puberté.

Il en résulte que l'hypophyse des enfants, étant très peu gonado-stimulante, est incapable d'exercer son action sur les organes génitaux et ce n'est qu'à la puberté que les modifications de l'activité sécrétoire de l'hypophyse provoquent le déclanchement des premiers phénomènes de la vie génitale.

VII

Anomalies dans l'apparition et le cours de la puberté par dérèglement de la sécrétion hypophysaire.

Les troubles menstruels sont très fréquents au cours de la puberté. Les modifications importantes subies par les glandes endocrines entraînent un dérèglement complet de leur mécanisme sécrétoire. La préhypophyse déverse dans le sang des quantités insignifiantes ou trop abondantes de principes gonado-stimulants. Il en résulte un flux menstruel plus ou moins diminué ou, par contre, augmenté. La puberté peut être précoce ou tardive suivant l'intensité du fonctionnement antéhypophysaire.

Les autres glandes à sécrétion interne, le corps thyroïde en particulier, sont souvent à l'origine des troubles génitaux de la puberté en s'associant en général au facteur hypophysaire. Ainsi les dysthyroïdies retardent fréquemment la venue de la première menstruation ; l'hyperfonctionnement des

capsules surrénales peut aussi empêcher le développement des caractères sexuels.

Plusieurs preuves d'ordre expérimental et clinique militent en faveur de la prédominance du facteur antéhypophysaire dans le déterminisme de troubles menstruels à l'âge de puberté.

L'expérience classique de Zondek et Ascheim, qui ont réussi à déclancher l'œstrus chez une souris femelle franchement infantile, prouve que l'hyperproduction d'hormone hypophysaire détermine la puberté précoce. Par contre l'insuffisance hypophysaire expérimentale, réalisée chez les animaux par les hypophysectomies, s'accompagne d'absence de développement de tout le tractus génital ; chez ces animaux l'œstrus ne peut apparaître qu'à condition d'injecter ou d'implanter les lobes antérieurs.

En clinique, l'apparition d'un adénome hypophysaire chromophile chez la fillette impubère se manifeste au point de vue sexuel par l'infantilisme des organes génitaux ; dans ce cas, l'insuffisance hypophysaire étant très marquée, les règles ne s'établissent pas et l'appareil génital ne se développe pas si on n'arrive pas à substituer artificiellement dans les humeurs du sujet l'hormone qui lui manque.

Quand l'insuffisance du système hypophyso-génital n'est pas aussi accentuée, les règles surviennent tardivement à 17 ou à 18 ans au lieu de s'établir comme d'habitude dans nos climats entre 12 et 14 ans ; elles sont douloureuses, irrégulières et peu abondantes.

Une exagération de la fonction gonado-stimulante préhypophysaire détermine la puberté précoce avec hyperménorrhée.

On peut donc considérer à l'heure actuelle que le facteur hypophysaire est à la base de la plupart des troubles menstruels à l'époque de puberté ; il s'y ajoute assez fréquemment le facteur thyroïdien.

VIII

Lobe antérieur de l'hypophyse au cours de la gestation ; les hormones de la grossesse, les tests biologiques.

L'organisme de la femme enceinte est sujet à des variations profondes provoquées par les troubles des processus hormonaux.

Ces modifications de l'activité endocrinienne sont liées à la formation d'un nouvel organe, capable de sécréter ses produits dans le sang de la femme en gestation, le placenta. Cette véritable glande endocrine spéciale à la grossesse fut d'abord considérée comme ayant peu de valeur au point de vue hormonal ; actuellement on tend de plus en plus à la considérer comme facteur général d'élaboration des hormones de la gestation.

L'ovule fécondé trouve la muqueuse utérine déjà transformée par l'action préalable du corps jaune. Celui-ci au lieu de disparaître, comme à l'état normal, au bout de cinq à six jours, persiste et continue à mûrir en sécrétant des quantités importantes de lutéine. Cette hormone inhibe la maturation folliculaire et assure la nutrition de l'œuf ; elle contribue aussi à la transformation de l'endomètre en tissu décidual au point d'implantation de l'œuf fécondé. La folliculine ne pouvant plus être sécrétée par les follicules de Graaf, c'est le corps jaune qui se charge, au moins en partie, de réaliser sa production. Le corps jaune ayant régressé à partir du cinquième mois de la grossesse, la sécrétion de la folliculine est assurée par le placenta qui en produit des quantités de plus en plus abondantes. Cette hyperfolliculinémie détermine des modifications importantes au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse qui subit une hypertrophie considérable doublant ou triplant son volume. Ce fait a été déjà remarqué par Comte en 1898 et par Moulon et Lanois en 1903. D'après Erdheim et Stumme qui ont étudié particulièrement cette question, l'hypertrophie anatomique se produit dès le second mois pour arriver à son apogée à la fin du neuvième mois. Quelques semaines après l'accouchement l'hypophyse reprend son volume normal et sa valeur fonctionnelle. L'hypophyse peut, pendant sa phase d'hypertrophie, comprimer le chiasma du nerf optique et déterminer l'hémianopsie temporaire (Zahder, Reuss, Fehr). On peut même remarquer chez les femmes enceintes (Marek, Fruhinsholz) un syndrome acromégalique qui disparaît rapidement après l'accouchement ; son pronostic peut être considéré comme bénin.

L'augmentation de la glande porte presque uniquement sur le lobe antérieur. Elle s'accompagne de modifications histologiques très nettes, décrites par Erdheim et Stumme.

Les cellules basophiles ne sont que très peu affectées ; les cellules éosinophiles se multiplient intensivement, puis commencent à se raréfier à partir du huitième mois pour devenir très peu nombreuses à la fin de la gestation ; les cellules chro-

mophobes à caractères spéciaux les remplacent et constituent les éléments les plus caractéristiques de l'hypophyse gravidique ; ce sont les cellules dites de gestation (Erdheim et Stumme).

Weiss, en expérimentant sur le cobaye gravide, a repris l'étude des modifications histologiques de la glande pituitaire au cours de la gestation. Il remarque une éosinophilie généralisée persistant jusqu'à peu de temps avant l'accouchement à laquelle fait suite une cyanophilie marquée jusqu'au moment de la parturition.

D'après Brouha et Deselin cette structure gravidique de la préhypophyse semble être liée à la présence du corps jaune actif.

Weiss démontre que ce n'est qu'au moment et après la parturition que la majorité des cellules antéhypophysaires devient chromophobe et cet aspect est le plus prononcé vingt-quatre heures après l'accouchement. Il considère cette transformation comme conséquence directe d'une élimination brutale des produits de sécrétion hypophysaire en vue du déclenchement de la lactation.

Stricker et Grueter se rallient à cette manière de voir.

Ainsi le nom de « cellules de gestation », choisi pour les cellules chromophobes de la gravidité, nous apparaît comme impropre non seulement au point de vue de leur temps d'apparition, mais aussi à cause de leur signification fonctionnelle.

Pendant la grossesse l'organisme féminin est véritablement inondé d'hormones ; elles ne sont produites qu'en petite partie par le lobe antérieur de l'hypophyse et le corps jaune et c'est avant tout le placenta qui joue le rôle d'une glande à sécrétion interne d'une puissance considérable.

En effet l'antéhypophyse perd progressivement sa valeur fonctionnelle à mesure que la gestation avance. Vers le quatrième mois de la grossesse des implantations hypophysaires chez l'animal ne produisent aucune des réactions caractéristiques des hormones gonadotropes (Philipp, 1930). Le corps jaune étant à cette époque au déclin de son activité, l'élaboration hormonale se trouve entièrement à la charge du placenta.

Il est maintenant suffisamment établi que les prolans découverts par Zondek et Ascheim dans les urines de la femme enceinte ne sont pas identiques aux hormones hypophysaires d'action physiologique analogue. Quoique capables de fournir l'effet de maturation folliculaire et de croissance du corps jaune, ils sont complètement inactifs chez les animaux hypophysectomisés (Smith).

Philipp réalise en 1930 des implants placentaires chez les souris femelles impubères et obtient chaque fois l'œstrus.

Il en résulte que le placenta est l'organe producteur des prolans.

Vozza démontre, par la méthode d'implants placentaires, que cet organe possède à tous les stades de la grossesse une hormone capable d'activer les ovaires. En transplantant le lobe antérieur de femmes mortes au cours de la gestation à des souris femelles impubères, Vozza n'obtient pas de phénomène d'œstrus.

Les prolans passent dans les urines en grandes quantités dès les premiers jours de la grossesse en augmentant au fur et à mesure que celle-ci est avancée.

Le prolan A ne peut pas quand même déterminer la maturation folliculaire, puisque son action ne s'exerce qu'en présence d'un lobe antérieur intègre.

La folliculine existe aussi en quantité importante dans les humeurs de la femme enceinte.

Le corps jaune, sous l'action de l'hormone de maturation, la sécrète en partie, le reste étant sécrété par le placenta ; à partir du sixième mois toute la folliculine est produite par ce dernier organe.

Jusqu'à la fin de la grossesse le taux de la folliculine sanguine et urinaire continue à s'élever pour atteindre avant l'accouchement 300 à 400 unités-rat par litre d'urine.

La lutéine existe dans les humeurs de la femme enceinte pendant les premiers mois de la grossesse. Sécrétée exclusivement par le corps jaune elle suit fidèlement son évolution et disparaît au moment de sa régression, c'est-à-dire vers la fin du cinquième mois.

Wehefritz et Gierkahe ont pu isoler de l'urine de femme enceinte une hormone de croissance, après avoir séparé la folliculine et les prolans.

Collip, en 1932, a isolé du placenta une substance assez analogue à la folliculine et peut-être identique au corps de Marrian qu'il appelle « emménine ». Il donne en 1934 une description de cette hormone. C'est, d'après lui, une substance soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther, obtenue en traitant le placenta humain par l'acétone. Elle est active par voie buccale et a un pouvoir œstrogénique puissant chez les animaux non castrés ; peu active chez les femelles ovariectomisées.

Tout récemment Rusca Vilardell a isolé du placenta une substance à laquelle il attribue les propriétés physiologiques suivantes : inoculées à un cobaye impubère de 60 à 70 gr.,

mâle ou femelle, elle détermine dans le lobe antérieur de l'hypophyse des modifications telles qu'on en observe à la fin de la gestation. L'inoculation à la souris impubère donne lieu à de l'hypertrophie des vésicules séminales chez le mâle, des follicules hémorragiques au niveau de l'ovaire chez la femelle.

Cette hormone résiste à 100°, alors que le prolan est détruit à des températures supérieures à 60°.

On voit donc que la gravidité entraîne des modifications considérables dans les processus hormonaux de l'organisme. Elles sont dues, d'une part à l'apparition d'une nouvelle glande endocrine, le placenta, d'autre part à de profonds remaniements subis par les autres glandes à sécrétion interne. L'hypertrophie préhypophysaire ne peut pas être considérée comme un phénomène particulier, puisque la gravidité entraîne une hypertrophie anatomique de toutes les glandes endocrines, surtout celle de la thyroïde et de la surrénale.

Ascheim et Zondek partant du fait que l'injection d'urine de femme enceinte produit sur les ovaires, avec une intensité très grande, les effets des hormones sexuelles préhypophysaires, ont proposé ce test comme moyen de diagnostic de la grossesse. La richesse des humeurs en ces hormones, dès le début de la grossesse, permet un diagnostic précoce et presque certain.

Ascheim et Zondek utilisent comme réactif les souris femelles impubères ; on injecte en quelques fois, pendant deux jours et demi, à chacune d'elles une quantité d'urine variant d'un animal à l'autre de 1 cc. à 2 cc. 1/2. Les animaux sont sacrifiés au bout de 100 heures.

Si les urines proviennent d'une femme en état de gestation on trouve au niveau des ovaires : la maturation folliculaire, l'apparition de points hémorragiques dans les follicules, la transformation de certains follicules en corps jaunes. Un seul point hémorragique ou un seul corps jaune suffisent pour poser le diagnostic positif de la grossesse.

La technique de Zondek et Ascheim présente toutefois des inconvénients sérieux : technique longue et difficile ; nécessité, souvent, d'un examen microscopique ; mortalité excessive des animaux traités.

Brouha, Hinglais et Simonnet emploient un test basé sur le phénomène d'augmentation des vésicules séminales chez le souriceau qui a reçu l'injection d'urine de femme enceinte. Ils administrent quotidiennement à un souriceau 0 cc. 20 d'urine pendant dix jours.

Au bout de dix jours l'animal est sacrifié. Pour répondre

par affirmative il faut constater une hypertrophie considérable des vésicules séminales.

Le gros défaut de cette méthode est d'exiger dix jours pour avoir une réponse ; il semble aussi que les vésicules séminales peuvent être, quoique rarement, d'un volume excessif chez certains souriceaux non traités (Bauer et Borrien).

Friedmann a décrit un test biologique de la grossesse qui présente plusieurs avantages sur les méthodes connues jusqu'ici.

Cet auteur a eu recours à la lapine adulte ; il injecte dans la veine auriculaire de l'animal 10 cc. à 20 cc. d'urine, en une ou deux fois. Quarante-huit heures après la première injection on procède à une laparatomie exploratrice aseptique sans sacrifier l'animal. Si l'urine injectée contenait des prolans l'ovaire réagit par la formation de points hémorragiques.

La réaction de Friedmann permet un diagnostic précis et rapide (en quarante-huit heures), facile à poser par le simple examen macroscopique des ovaires, à la condition toutefois de les avoir examinés préalablement par une laparotomie exploratrice. Elle devient positive quelques jours après la fécondation et ne disparaît que dans les jours qui suivent l'accouchement, l'avortement ou la mort du fœtus *in utero* ; presque toujours négative en dehors de la grossesse, elle n'est positive qu'en cas de gravidité, de môle ou de tumeur chorio-épithéliale.

Wilson et Corner ont employé le Friedmann dans 196 cas. La réaction positive a toujours coïncidé avec la grossesse sauf dans un cas d'hyperplasie endométriale.

Chosson et Donnet ont justement remarqué que la positivité des réactions biologiques de la grossesse ne fait que traduire la présence des villosités choriales actives, sans préjuger en rien de l'évolution de la gravidité ou de ses anomalies. Ainsi, certaines tumeurs par dégénérescence de villosités choriales, la grossesse molaire, la grossesse extra-utérine et certains adénomes hypophysaires s'accompagnent de réaction positive. Seules les réactions quantitatives sont en état d'assurer le diagnostic différentiel.

Brindeau, M. Hinglais et H. Hinglais ont mis au point le procédé de dosage fondé sur la réaction de Friedmann. Ces auteurs ont établi que dans une grossesse molaire on trouve par litre de sérum des quantités de prolans comprises entre 30.000 et 100.000 unités-lapin (au lieu de 2.600 unités-lapin pendant les cinq premiers mois d'une grossesse normale).

En cas d'œuf mort resté *in utero* l'hormone gravidique

disparaît beaucoup plus lentement des humeurs de la femme qu'après l'expulsion normale du fœtus à terme ; il en résulte que le taux de prolan dans le sang diminue progressivement. Chosson et Donnet considèrent qu'il s'agit de grossesse arrêtée chaque fois qu'on trouve chez une femme enceinte de 0 à 500 unités-lapin de prolan.

Neumann étudie la valeur des réactions biologiques chez les femmes porteuses d'un chorio-épithéliome. D'après cet auteur, si la réaction est positive après l'expulsion d'une môle, il faut soupçonner l'évolution d'un chorio-épithéliome. Après l'hystérectomie la réaction négative est d'un bon pronostic. L'apparition de métastases est annoncée par une réaction positive.

Ainsi, les réactions biologiques de la grossesse apparaissent d'un secours précieux, non seulement pour le diagnostic précoce de l'état de gravidité, mais servent aussi à décélérer certaines affections gynécologiques avant qu'elles se manifestent par des signes cliniques.

IX

Modifications hormonales au cours de la ménopause.

Au déclin de la vie génitale comme à son début, l'organisme féminin subit une série de modifications importantes liées au dysfonctionnement endocrinien.

A la puberté, la plupart des troubles observés est due à l'établissement du système hypophyso-génital.

Pendant la longue période d'activité génitale, l'hypophyse va exercer continuellement son action sur l'ovaire en vue du maintien de la régularité parfaite des cycles sexuels. La ménopause est caractérisée par la rupture de cette liaison hypophyso-ovarienne qui entraîne à son tour l'exagération de fonctionnement de la thyroïde et des surrénales ; elle engendre ainsi un syndrome polyglandulaire à évolution lente et progressive.

La ménopause ne paraît pas être un phénomène d'origine hypophysaire puisque chez l'animal vieilli, quand les cycles sexuels sont définitivement abolis, la préhypophyse n'en

contient pas moins les hormones susceptibles de les provoquer artificiellement. Néanmoins son action sur l'ovaire est inhibée à cause de l'épuisement de cette glande.

Zondek étudie les processus hormonaux dans les humeurs de la femme au moment de la ménopause et divise cette période en trois stades successifs :

1^o Stade hyperhormonal caractérisé par l'hypersécrétion de la folliculine ; elle passe de 20 unités-souris par litre d'urine à 200 et 300. L'hyperfolliculinémie de la ménopause est probablement due à une augmentation de sécrétion de l'hormone gonadotrope pour forcer l'ovulation difficile. La durée de ce stade est de quelques mois.

2^o Stade oligohormonal où on ne trouve plus de folliculine dans l'urine ni dans le sang. Les troubles vaso-moteurs et fonctionnels sont très marqués à cette période.

3^o Un stade prolanurique, terminal, indiquant la mort de l'ovaire, caractérisé par l'existence de la substance gonadotrope dans l'urine. Cette prolanurie se poursuit pendant un an. Pour Œsterreicher, elle persisterait jusqu'à la fin de l'existence.

Guy Laroche, Simonnet et Huet trouvent trop schématique la division de Zondek ; ces auteurs recommandent de faire les dosages d'hormones dans les urines afin d'éviter d'injecter à des femmes en grosse poussée folliculaire de la folliculine en surplus.

Zondek et Wirz considèrent la surproduction d'hormone gonadotrope au moment de la ménopause comme un phénomène de défense contre la suppression ovarienne ; une sécrétion hypophysaire supérieure à 110 unités-souris de prolan A par litre d'urine signifie pour eux la mort fonctionnelle de l'ovaire.

La préhypophyse réagit donc d'une façon intense à la disparition de la fonction ovarienne. Après la castration elle subit une hypertrophie très marquée avec un aspect histologique spécial : diminution des cellules chromophobes, augmentation des cellules éosinophiles et apparition de cellules dites « de castration ». Goldstein et Senator ont signalé des acromégalies consécutives à la castration.

La ménopause doit être considérée comme une manifestation polyglandulaire de nature climatérique à prédominance ovarienne.

Survenant entre 40 et 50 ans, donc après 30 à 35 ans d'acti-

tivité génitale, elle se traduit par des phénomènes d'insuffisance ovarienne, accompagnés de ceux de suractivité hypophysaire et thyroïdienne.

On distingue la ménopause spontanée et la ménopause provoquée ou artificielle, résultant d'une castration chirurgicale ou d'une castration par les rayons.

La différence essentielle entre la ménopause spontanée et celle consécutive à la castration est que, dans cette dernière, il y a primitivement une insuffisance monoglandulaire ovarienne brutale et ce n'est que secondairement qu'il se produit un nouvel équilibre endocrinien.

La ménopause par irradiation occupe une place intermédiaire entre la ménopause naturelle et celle par castration chirurgicale ; les troubles généraux sont moins marqués, les périodes de règles ne disparaissent pas d'emblée, car tous les éléments de l'ovaire ne sont pas détruits par les rayons.

La suppression de la fonction ovarienne, qu'elle soit naturelle ou engendrée artificiellement, a comme conséquence anatomique la dégénérescence de l'arbre génital à cause de la perte du rôle trophique de l'ovaire sur les organes sexuels.

L'utérus diminue de volume ; sa muqueuse et sa musculature s'atrophient rapidement ; les organes génitaux externes suivent le même processus.

Parfois la femme perd au moment de ménopausé les caractères sexuels secondaires pour retourner vers le type neutre ; il se produit un certain degré de pilosité faciale, la voix devient plus grave, la peau perd son état soyeux.

Les troubles généraux qui s'observent à la ménopause ont été magistralement décrits par H. Violet et Van Cauvenberghe. La bouffée de chaleur en constitue certainement le phénomène le plus fréquent. C'est une sensation de rougeur et de chaleur qui survient par crises et s'accompagne en général de palpitations, de manque d'air, de bourdonnements d'oreilles. La crise dure deux à trois minutes et se termine par des sueurs abondantes. Elle est parfois remplacée par des migraines simples ou avec photophobie, état nauséux et vomissements. Moins fréquemment observés sont les sensations de froid aux extrémités, l'acrocyanose et les œdèmes.

Violet attribue ces troubles vaso-moteurs au déséquilibre vago-sympathique causé par la perturbation des relations interglandulaires à la ménopause.

Le métabolisme basal, comme celui du phosphore et du calcium, est profondément troublé après la cessation des règles.

Dans un grand nombre de cas la ménopause est accompagnée d'un certain degré d'embonpoint.

L'augmentation de la tension sanguine est très fréquente chez les castrées.

Les arthropathies des grandes articulations s'observent parfois. Riebold les considère comme une manifestation d'insuffisance thyroïdienne.

Gram reconnaît dans la ménopause une triade : adiposité, arthrite du genou et hypertension artérielle.

Dans certains cas on observe une exagération du fonctionnement de la surrénale avec virilisme, changement de voix et modifications du psychisme.

Les troubles psychiques secondaires à la suppression ovarienne sont d'une observation journalière ; Rowe et Lawrence insistent sur l'importance de dysfonctionnement thyroïdien à l'origine des modifications de caractère au moment de la ménopause.

Il en résulte que le tableau clinique de la ménopause varie suivant l'état d'équilibre endocrinien ; telle ou telle glande, prenant la prédominance sur les autres, va exercer une influence décisive sur cette dernière période de la vie génitale.

La suppression définitive des menstrues est précédée d'irrégularités menstruelles pendant une période moyenne d'un an. Ce sont surtout des ménorragies et des métrorragies qui par leur exagération peuvent compromettre gravement la santé de la femme au moment de la ménopause.

Béclère étudie particulièrement ces métrorragies qu'il appelle les « véritables hémorragies de la ménopause ». Dans 50 % des cas d'hémorragie chez les femmes à l'âge de ménopause, il constate une hypertrophie glandulaire bénigne de la muqueuse. D'après l'auteur ce serait l'hypersécrétion de la folliculine qui détermine l'édification de cette muqueuse anormale, dont la persistance entraîne ces hémorragies prolongées et abondantes.

X

Rôle du lobe antérieur dans le déterminisme de la stérilité ; la menstruation et l'ovulation.

L'ovulation constitue la plus importante manifestation de la vie génitale de la femme.

Or, elle ne se traduit en général par aucun phénomène cliniquement apparent.

A priori, d'après les notions classiquement admises, la reproduction des cycles sexuels normaux chez une femme parfaitement et régulièrement réglée pourrait être considérée comme une preuve suffisante d'existence de l'ovulation. Habituellement, chez la femme et chez quelques anthropoïdes, la succession des événements est la suivante : sous l'influence de l'hormone gonadotrope le follicule de de Graaf mûrit et éclate, laissant échapper l'ovule ; il se transforme ensuite en corps jaune qui prépare le stade prémenstruel de la muqueuse utérine. L'œuf étant mort, à défaut de fécondation, le corps jaune involue et l'hémorragie menstruelle apparaît.

Hartmann démontre qu'il y a des cas où la menstruation apparaît sans qu'un corps jaune en dégénérescence puisse être trouvé dans l'ovaire. Chez la guenon, dont le cycle sexuel est identique à celui de la femme, lors de certaines saisons la menstruation persiste, bien que l'ovulation n'ait pas lieu. D'autre part, il est prouvé que les extraits d'hypophyse de la guenon sont capables de déterminer, si on les injecte à haute dose, la menstruation sans qu'il y ait évolution de follicules de de Graaf.

Corner expérimentant sur *macacus rhesus*, démontre l'existence de deux types d'endomètre menstruel : l'un montre l'édifice prémenstruel et nécessite l'action antérieure du corps jaune, l'autre n'en montre pas, ne s'accompagne pas de corps jaune et présente néanmoins une hémorragie menstruelle.

Chez la femme comme chez le macaque, la menstruation peut survenir en absence d'ovulation.

D'après Brandwein, il s'agit généralement dans ces cas de follicules devenues kystiques ou atrétiques, qui, sans se rompre, sont capables d'assurer la sécrétion d'hormone sexuelle suffisante pour produire une menstruation normale. Il paraît actuellement bien établi qu'il existe des femmes bien réglées qui n'ont pas d'ovulation, comme il y en a d'autres qui ont une ovulation normale, prouvée par une fécondabilité parfaite, sans avoir jamais été réglées. Le rapport entre la menstruation et l'ovulation n'étant pas constant, on ne peut plus se baser sur la date des règles pour déterminer le moment de l'ovulation. Plusieurs tests ont été proposés pour préciser la période de l'ovulation.

Les anciens auteurs se sont basés sur la crise intermenstruelle (l'ovulation douloureuse), caractérisée par des dou-

leurs dans l'hypocondre droit et gauche avec leucorrhée et parfois avec un léger écoulement sanguin. Elle n'a de signification précise qu'à la condition de se reproduire à une date à peu près constante.

Les auteurs américains, avec Allen, ont pu, au cours des laparotomies, rechercher par l'irrigation des trompes, à quel moment ces conduits renferment des œufs récemment pondus ; la rupture folliculaire a été localisée du onzième au quatorzième jour après le début de la dernière menstruation.

Les procédés modernes basés sur la recherche de la sécrétion glaireuse translucide et cyclique du col utérin et sur le dosage des hormones dans les humeurs, permettent de déterminer pour chaque femme le moment de l'ovulation.

Seguy et Vimeux ont remarqué l'existence, au niveau du col utérin, d'une sécrétion glaireuse, fluide et translucide, qu'ils considèrent avec Simonnet comme manifestation probable de l'ovulation chez la femme. 60 % des femmes présentent la sécrétion glaireuse translucide du dixième au quinzième jour après le début des règles.

Frank décrit un test basé sur le dosage de la folliculine dans le sang ; il remarque que le taux de folliculine subit des variations quantitatives au cours de l'inter-menstruum. Le moment où le sang contient la quantité maxima de cette hormone correspondrait à la rupture folliculaire.

Siebke dose la folliculine dans les urines et considère les poussées folliculiniques comme parallèles à l'ovulation.

Seguy et Simonnet démontrent qu'il y a concordance entre le taux maxima de folliculine dans les urines et la sécrétion des glaires translucides.

Quoique la menstruation et l'ovulation ne présentent pas de rapports fixes, il semble que la stérilité est souvent liée à l'insuffisance menstruelle sans en être un phénomène corollaire (Guy Laroche et Meurs-Blatter).

Les perturbations endocriniennes paraissent être souvent à l'origine de la stérilité féminine.

Notre maître, L. Devraigne, dans un article paru en 1934, insiste sur le fait que le pronostic et le traitement de la stérilité dépendent de la présence ou d'absence d'ovulations : la constatation des glaires translucides et, concomitamment, du taux maxima de folliculine dans l'urine, permet d'espérer une guérison rapide. L'absence de glaires cervicales et manque de variations dans le taux de la folliculine urinaire montrent qu'il s'agit d'un trouble endocrinien profond. Il serait logique

dans ces cas de reproduire par le traitement le cycle normal des sécrétions internes.

Le trouble de la sécrétion hypophysaire gonado-stimulante constitue un facteur important dans le déterminisme de la stérilité. La rupture de la liaison hypophyso-génitale est grave en conséquences pour la fécondité féminine.

La sécrétion préhypophysaire étant insuffisante, la fonction ovarienne s'arrête, le tractus génital s'atrophie et l'ovulation cesse.

L'absence d'hormone lutéinisante provoque la mort rapide de l'œuf à défaut d'action trophique exercée normalement par la lutéine ; la biopsie utérine révèle l'absence de prolifération prémenstruelle de l'endomètre.

XI

Méthodes biologiques de titrage des actions gonadotrope et lutéinisante.

Les réactions biologiques produites au niveau de l'ovaire par l'hormone gonadotrope et l'hormone lutéinisante, agissant seules, ne sont pas faciles à interpréter, puisque à l'état normal leurs actions respectives s'enchaînent intimement.

Il est de pratique commode de conclure à l'action gonadotrope chaque fois qu'on observe à la surface de l'ovaire les follicules mûrs et quelques points hémorragiques. Or, les follicules qui présentent les signes de maturation normale peuvent contenir des cellules lutéales à la périphérie de la granulosa ; plusieurs follicules hémorragiques présentent de même un certain degré de lutéinisation. Guy Laroche et Simonnet considèrent que la seule caractéristique de l'action gonadotrope pure est la présence d'ovules libres dans les trompes.

Plusieurs méthodes ont été proposées comme moyen de titrage de l'action gonadotrope.

Evans et Simpson déterminent l'unité d'hormone gonadotrope ; c'est pour eux la dose minima capable de produire, chez 50 % des rats femelles impubères, le développement du

canal vaginal, la maturation des follicules et la formation de corps jaunes.

Pour Zondek et Ascheim on doit considérer comme unité la plus petite dose d'une préparation capable, quand on l'injecte en six fractions à la souris impubère de 6 à 8 grammes, de déterminer 100 heures après le début du traitement la maturation folliculaire avec sécrétion d'une hormone œstrogène, vérifiée par la constatation des signes vaginaux d'œstrus, et l'apparition de points hémorragiques et de follicules atréctiques.

Guy Laroche et Simonnet ont proposé comme dose unité la plus petite quantité de préparation capable de déterminer, sur la moitié d'un lot homogène de 30 souris impubères, l'apparition du caseum vaginal quand la dose est administrée en dix injections réparties sur trois jours, l'examen ayant lieu le cinquième jour ; cette préparation est par ailleurs inactive sur le rat ou la souris ovariectomisés.

Ces procédés de mesure d'activité biologique de l'hormone gonadotrope demandent une technique difficile, longue à exécuter et souvent difficile à interpréter.

Brindeau et Hinglais, Bourg et Rœmans, et Weemersch, proposent la lapine comme animal de choix pour le dosage biologique d'action gonadotrope.

L'unité Weemerch est ainsi définie par ces auteurs : « C'est la plus petite quantité d'hormone qui, injectée dans les veines d'une lapine impubère pesant de 1.400 à 1.600 gr., provoque au bout de quarante-huit heures une réaction limite. Celle-ci est caractérisée par l'apparition souvent, mais pas toujours unilatérale, de follicules hémorragiques petits, peu nombreux (deux ou trois), caractérisée aussi par une tuméfaction légère de l'ovaire et une congestion minime de l'utérus ». Cette unité a le grave inconvénient de ne pas être placée dans les limites quantitatives bien définies.

Brindeau et Hinglais ont apporté à la méthode du dosage d'action gonadotrope un perfectionnement d'importance capitale. Ces auteurs définissent l'unité-lapin (U. L. Brindeau) comme la plus petite quantité d'hormone qui, en injection intraveineuse, chez une lapine de 2 kgr., fait apparaître en quarante-huit heures au moins un point hémorragique sur l'un au moins des deux ovaires.

Les travaux de Brindeau et Hinglais ont permis aux chercheurs de se placer dans les conditions parfaites d'expérimentation ; il en résulta que l'étude biologique sur l'action

gonadotrope est passée du stade qualitatif au stade quantitatif.

L'hormone gonadotrope est sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse et le placenta. Elle a été trouvée et quantitativement déterminée dans le sang et l'urine des femmes en état de gestation, dans les humeurs de la femme ménopausique ou castrée, dans l'urine des sujets mâles ou femelles atteints de tumeurs malignes génitales et certaines extra-génitales. L'hormone gonadotrope existe également dans les humeurs de la femme normale à certains moments du cycle, mais elle n'est pas décélable par les procédés habituels.

Brindeau, H. Hinglais et M. Hinglais ont dosé la gonadostimuline dans les urines des femmes aménorrhéiques ; ils en trouvent des quantités variant de 40 à 66 unités-lapin, qui représentent l'effort fourni par la préhypophyse pour exciter la fonction ovarienne insuffisante.

L'action lutéinisante est caractérisée par la lutéinisation massive et rapide des follicules, même avant le moment de leur rupture ; il en résulte la formation de corps jaunes atrophiques renfermant un ovule. L'hormone lutéinisante injectée à la souris femelle impubère ne produit pas d'œstrus.

On a choisi, comme unité d'action lutéinisante, la dose de substance qui détermine sur la moitié des animaux (rats femelles) mis en expérience, l'apparition de corps jaunes ; cette dose est administrée à des rats femelles impubères de 40 à 50 grs, en six fractions pendant quarante heures, l'examen ayant lieu cent heures après la première injection.

Guy Laroche et Simonnet se basent sur le phénomène de croissance des vésicules séminales des souriceaux sous l'influence d'action lutéinisante ; ils définissent l'unité comme étant « la plus petite quantité qui, divisée en dix portions égales, injectées chaque jour pendant dix jours chez le souriceau pesant 8 à 10 gr. au début de l'expérience, décuple le poids des vésicules séminales des animaux traités par rapport au témoin du même âge et de la même race ».

L'hormone lutéinisante se trouve dans l'urine de femme enceinte.

Les deux hormones préhypophysaires à action génitale sont de nature polypeptidique. Leur séparation n'a pas pu être réalisée d'une façon certaine jusqu'à ce jour. Elles sont solubles dans l'eau, précipitées par l'alcool, thermolabiles, détruites par les acides, les alcalis et les sucs digestifs. Elles dialysent avec facilité.

On peut les produire en utilisant des lobes antérieurs qui sont broyés et épuisés par un solvant approprié ; après filtration on procède à une évaporation pour obtenir une poudre pulvérulente et de dosage facile.

Mais ce sont les urines qui constituent la matière première généralement employée à leur préparation.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE LA FOLLICULINE

I

Historique.

La notion de sécrétion interne de l'ovaire remonte à Prenant qui avait remarqué l'analogie des cellules du corps jaune avec celles de la surrénale et suggéra que le corps jaune pourrait bien être la glande à sécrétion interne de l'ovaire (1898).

Schafer démontre que les modifications qui suivent la castration peuvent être empêchées par la greffe d'ovaire, même lorsque celui-ci ne contient aucun corps jaune ; le tissu ovarien aurait donc une sécrétion interne propre à lui-même.

Ancel, en 1907. et Villemin, en 1908, font d'importants travaux sur l'ovulation et le cycle menstruel.

Ancel et Bouin attribuent aux cellules interstitielles la fonction endocrinienne de l'ovaire.

Iscovesco, en 1912, observe une hyperplasie génitale chez des lapines vierges traitées par un extrait lipidique d'ovaire.

Ascheim, en 1913, et Franck et Rosenbloom, en 1915, pu-

blent que chez les animaux infantiles traités par les extraits ovariens il y a apparition de phénomènes utéro-vaginaux de la puberté sans qu'on puisse observer la maturation ovarienne.

Seaborn et Champy, en même temps qu'Allen et Doisy, démontrent que le liquide folliculaire a une action endocrinienne (1928).

La découverte de la folliculine a ouvert une ère nouvelle dans l'histoire de cette hormone.

Stockau et Papanicolaou, en 1917, décrivent des modifications cytologiques des mucosités vaginales faciles à constater, qui permettent de déceler l'apparition de l'œstrus chez les rongeurs.

Allen et Doisy, en 1922, font connaître que l'injection d'extraits ovariens à des souris castrées fait reparaitre l'œstrus, supprimé par la castration ; ils dénomment l' « œstrine » l'hormone capable de produire cet effet. Les mêmes auteurs donnent la définition de l'unité-souris de cette substance.

En 1927, Zondek et Acheim démontrent la présence, dans les urines des femmes enceintes, d'une substance analogue par ses effets physiologiques à la substance active du liquide folliculaire. L'importance pratique de cette découverte fut considérable puisqu'on n'était plus borné par des faibles quantités de folliculine extraite de l'ovaire.

Doisy publie, en 1929, qu'il vient d'isoler à l'état cristallisé la substance œstrogène des urines, à point de fusion 243°. Au cours de la même année, Buttenandt, en Allemagne, et Laqueur, en Hollande, parviennent à isoler la folliculine cristallisée par des procédés différents.

En 1930, Frattini et Maino isolent de l'ovaire une substance cristallisée douée de propriétés œstrogènes.

Marrian a isolé de l'urine de femme enceinte un corps cristallisé à point de fusion un peu différent de celui de la folliculine ; le corps de Marrian a une activité physiologique plusieurs fois moindre que celle de la folliculine.

Løwe, en 1927, démontre que certains extraits végétaux ont la propriété de provoquer l'œstrus chez les petits rongeurs. Butenandt confirme cette notion et prouve l'identité de cette hormone végétale et de la folliculine.

En 1931, Zondek publie que les urines de jument gravide contiennent des quantités d'hormone beaucoup plus considérables que l'urine de femme enceinte.

Girard, la même année, isole la folliculine cristallisée de ces

urines et démontre l'identité de la folliculine équine et humaine.

Girard trouve également dans les urines de jument gravide un nouveau corps, l' « équiline » qui se montre sept fois moins active que la folliculine à l'égard du test d'Allen-Doisy.

La découverte de l'hormone folliculaire a fait tomber en oubli les notions acquises sur la valeur fonctionnelle du corps jaune. Certains auteurs avec Franck ont considéré même que la folliculine était la seule hormone ovarienne. Allen confirme la notion d'une hormone ovarienne unique.

C'est à Courrier qu'on doit le mérite de s'opposer à cette théorie uniciste. Cet auteur a démontré que la folliculine seule est incapable de produire le phénomène de « dentelle » au niveau de la muqueuse utérine de la lapine.

En 1929, Corner prouve l'existence de l'hormone lutéinique : par extraction de corps jaune de truie il reproduit les modifications prégestatives de la muqueuse utérine chez une lapine castrée immédiatement après le coït.

Champy, Gley et Keller démontrent qu'il existe une hormone qui ne peut agir qu'après la préparation de l'utérus par la folliculine et qui provoque la formation de la caduque.

Hisaw, en 1925, a pu mettre en évidence une autre hormone qui agit sur le relâchement de la symphyse pubienne ; il attribue ce phénomène à l'activité du corps jaune.

II

Action de la folliculine sur le tractus génital.

Allen et Doisy ont fourni une contribution capitale à cette étude en démontrant que l'injection de liquide folliculaire fait apparaître l'œstrus chez les rats ou les souris femelles castrés.

Administrée à des animaux impubères, la folliculine détermine la puberté précoce, caractérisée par le phénomène d'œstrus.

La folliculine a une action féminisante sur les animaux mâles : injectée à fortes doses elle produit une atrophie testi-

culaire, une poussée d'hyperplasie mammaire et une inversion de plumage chez les oiseaux.

Chez les mammifères femelles, elle détermine une hypertrophie utérine très marquée ; l'endomètre s'épaissit en plusieurs couches cellulaires et devient très glandulaire, les autres tuniques utérines deviennent aussi plus épaisses et plus vascularisées.

Allen, Laqueur et Champy ont remarqué que la folliculine produit une prolifération nette de la glande mammaire.

Allen a signalé le processus prolifératifs portant sur les cellules ciliées de l'épithélium tubaire.

Au niveau du vagin la folliculine détermine une hypertrophie considérable de la muqueuse ; elle s'accompagne d'une hyperplasie constante avec kératinisation secondaire. Nous avons expérimenté sur la lapine impubère avec la folliculine qui nous a été offerte par les Laboratoires Grémy.

Une lapine de 650 gr. reçoit une dose de dix unités-rat de folliculine, injectée en cinq fractions journalières. Le quinzième jour l'animal est sacrifié.

À l'examen macroscopique nous constatons que les mamelles très congestionnées présentent une véritable infiltration œdémateuse ; l'utérus très augmenté de volume, rouge-violacé est sujet à un processus congestif intense ; les ovaires ne paraissent pas être modifiés.

L'aspect histologique présente un développement marqué de la muqueuse utérine. Un processus prolifératif intense affecte également la musculature. Nous remarquons en outre de nombreux vaisseaux dilatés. La paroi de l'endomètre est lisse, normale. Pas de « dentelle ».

L'action de la folliculine sur l'ovaire a été très discutée. Lipschutz a pratiqué diverses expériences sur les jeunes chattes, qui lui ont montré que des quantités de folliculine, même très grandes, sont sans effet sur les ovaires.

Hauptstein s'oppose à cette notion et démontre qu'avec les doses relativement fortes on obtient l'effet de stimulation folliculaire ; ce n'est qu'en administrant des quantités excessivement élevées qu'on observe les follicules petits et dégénérés.

Les expériences de Steinach, comme celles de Imperato, montrent que la folliculine a une action directe indubitable sur les ovaires.

Cela nous permet de comprendre plusieurs faits observés en clinique où le traitement par la folliculine a donné un résultat durable et même définitif.

Pour Laqueur et Del Castillo la folliculine entraîne au niveau de l'ovaire des modifications qui consistent en congestion marquée du stroma ovarien et en formation de nombreux follicules atrétiques ; elle s'oppose également à l'apparition de corps jaunes et détermine des processus dégénératifs sur les corps jaunes formés.

En résumé, l'injection d'hormone folliculaire entraîne des modifications profondes au niveau du tractus génital.

Les troubles par carence en folliculine peuvent être déterminés expérimentalement par la castration, ou observés en clinique dans les cas de déficience ovarienne.

La suppression ovarienne se traduit par un syndrome polyglandulaire ; quelques-uns de ces éléments peuvent être considérés comme conséquence directe de l'insuffisance ovarienne.

L'ablation des deux ovaires retentit sur tout le tractus génital ; il reste infantile si la castration a été pratiquée chez l'animal impubère, et cesse de se développer chez l'animal au seuil de la puberté.

Chez l'animal adulte la castration provoque la régression du tractus génital ; la musculature et la muqueuse utérine, la glande mammaire et les organes génitaux externes s'atrophient ; en même temps disparaissent les caractères sexuels secondaires.

Il suffit alors d'administrer les préparations actives de folliculine pour que les organes génitaux récupèrent rapidement leur état normal.

L'ablation d'un seul ovaire n'entraîne l'apparition d'aucun symptôme de castration. Une quantité très minime de la glande suffit pour assurer un fonctionnement régulier. L'irradiation des ovaires n'est pas toujours suivie de la disparition de phénomènes extra-ovariens qui constituent le cycle œstral. Parkes démontre que les ovaires des souris stérilisées par les rayons X sont capables d'assurer un développement normal de l'utérus et du vagin.

D'après Brouha cette persistance d'œstrus doit être considérée comme conséquence de modifications aberrantes de l'ovaire.

Au cours du cycle sexuel normal la folliculine est sécrétée par le follicule de de Graaf en voie de maturation. Elle agit sur l'utérus en déterminant son hypertrophie qui prédomine au niveau de la muqueuse.

Mais cette hormone est incapable de préparer l'endomètre à la nidation de l'œuf et ne peut de elle seule, amener la

muqueuse utérine à l'état dit prémenstruel ; pour que la menstruation normale puisse se produire, son action doit être complétée par celle de la lutéine, sécrétée par le corps jaune.

Cette théorie classique de la menstruation a été contestée par les recherches de Corner, d'Allen et de Hartman, qui ont montré que les règles sans corps jaune étaient d'observation courante chez la guenon ; d'autre part les injections de fortes doses de folliculine à des femmes castrées peuvent déterminer l'apparition d'une pseudo-menstruation sans prolifération prémenstruelle de l'endomètre.

Il en résulte qu'il y a deux types d'endomètre menstruel. L'un montre des changements dits prémenstruels et se forme quand il y a un corps jaune. L'autre ne présente pas la structure prémenstruelle et ne s'accompagne pas de corps jaune, mais donne une hémorragie.

Laqueur estime qu'en dehors des modifications utérines, dont les phases successives sont sous la dépendance du fonctionnement régulier de l'ovaire, l'intensité et la durée des règles sont encore conditionnées par la turgescence de l'utérus, liée à une hormone ovarienne spécifique.

Pour Schröder, la folliculine a deux actions sur l'utérus : végétative et génératrice.

L'action végétative provoque la croissance de l'utérus jusqu'à la puberté. Son insuffisance amènera une hypoplasie causant l'aménorrhée, l'hypoménorrhée, la dysménorrhée et la stérilité.

L'action génératrice s'exerce sur la maturation de follicules de de Graaf, détermine l'ovulation et la plupart des phénomènes rythmiques du cycle sexuel.

La sécrétion de folliculine est elle-même réglée par le lobe antérieur de l'hypophyse.

Les modifications de la sécrétion ovarienne, qu'elles soient dues à l'insuffisance hypophysaire ou à l'insuffisance primitive de l'ovaire, déterminent des troubles menstruels importants.

D'après Wagner, les éventualités suivantes peuvent se présenter :

1° Si le follicule de de Graaf ne se transforme pas en corps jaune, la folliculine continue d'agir ; la muqueuse utérine très hypertrophiée, non soumise à l'action du corps jaune, finit par faire de la nécrose à certains endroits ; il s'ensuit qu'après une période d'aménorrhée hyperhormonale on aura des métrorragies graves et tenaces.

2° Au contraire, si le nouveau follicule de de Graaf ne se développe pas assez tôt après la dégénérescence du corps jaune, les intervalles inter-menstruels seront prolongés et une oligoménorrhée s'installera.

3° Si le follicule ne se développe pas ou se développe insuffisamment, la muqueuse utérine reste atrophiée et il n'y a pas de règles : c'est l'aménorrhée hypohormonale.

4° Si le corps jaune ne dégénère pas, il y aura une aménorrhée tant qu'il persistera.

5° Si la maturation folliculaire et l'ovulation sont normales, mais le corps jaune disparaît trop vite, l'intervalle intermenstruel sera diminué et il y aura polyménorrhée.

6° Les hypoménorrhées et les hyperménorrhées seraient encore provoquées par les troubles de la turgescence utérine, qui est conditionnée par une hormone ovarienne spéciale. Frank et Goldberger indiquent que l'abaissement du seuil rénal d'élimination de la folliculine est à la base de certains cas d'aménorrhée et de stérilité ; l'hormone sécrétée se trouve rapidement éliminée, avant d'avoir pu produire son effet sur le tractus génital.

III

Action de la folliculine sur l'ensemble endocrinien.

La sécrétion ovarienne joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre endocrinien.

L'injection sous-cutanée d'une dose considérable de folliculine détermine rapidement une diminution de sécrétion hypophysaire de gonado-stimuline ; en même temps la préhypophyse diminue de volume. Au cours de certains états physiologiques qui s'accompagnent de modifications ovariennes, le lobe antérieur de l'hypophyse subit des variations réactionnelles.

Ainsi la ménopause entraîne une augmentation d'action excito-sexuelle de l'hypophyse et de sa sécrétion gonado-stimulante ; en même temps le lobe antérieur subit une hypertrophie notable et des remaniements structuraux profonds.

On était conduit à penser que toute diminution de folliculine dans les humeurs augmente la fonction sexuelle de l'hypophyse ; mais une augmentation notable du taux de la folliculinémie inhibe la sécrétion hypophysaire.

Au cours du cycle sexuel normal, la folliculine atteint son taux maximum au moment de l'ovulation ; cette quantité d'hormone est suffisante pour réfréner la sécrétion hypophysaire folliculo-maturatrice. A défaut de cet excitant physiologique la sécrétion ovarienne de folliculine s'arrête et la lutéine sécrétée par le corps jaune peut exercer son action sur le tractus génital.

La folliculine réglerait donc automatiquement son taux par une action spécifique sur l'antéhypophyse. On conçoit que pour assurer le fonctionnement régulier du système préhypophyso-génital, une interrétation intime s'impose entre l'ovaire et la glande pituitaire.

La folliculine a en outre la propriété de provoquer chez les animaux d'expérience une hypertrophie notable de la thyroïde. L'hypertrophie thyroïdienne qui s'observe pendant la gestation est, sans doute, à cette période en rapport avec l'augmentation de la folliculine circulante.

La castration chez la femelle adulte détermine, par contre, un ralentissement de l'activité fonctionnelle de la thyroïde. L'obésité observée dans certains cas d'insuffisance ovarienne est probablement due en partie au facteur thyroïdien ; Von den Velden la traite avec beaucoup de succès par une combinaison de thyroïde et d'ovaire.

Les rapports entre l'ovaire et la glande surrénale sont connus depuis longtemps. On admet, en général, que l'adrénaline est en rapport inverse avec la sécrétion de la folliculine. Les injections d'adrénaline ont une action empêchante sur la sécrétion ovarienne ; elles arrêtent le cycle œstral chez le rat. Cette action inhibitrice sur l'ovaire peut se produire soit directement, soit par l'intermédiaire du lobe antérieur de l'hypophyse.

La folliculine a une action évidente sur le métabolisme basal. L'injection d'une forte dose de cette hormone détermine une augmentation du métabolisme (Rowe et Lawrence) ; il s'abaisse après la castration et alors le traitement par la folliculine peut le remonter.

Kaufman, Müller et Muhlbock ont trouvé dans l'hormone folliculaire une substance différente de l'hormone du rut qui paraît avoir une action élective sur le métabolisme.

IV

La folliculine : titrage, répartition, provenance.

Le titrage biologique de la folliculine est basé sur deux réactions :

1° L'apparition de cellules kératinisées dans le vagin du rat et de la souris femelles castrés.

2° L'ouverture précoce du vagin du rat femelle impubère (Curtis et Doisy).

La deuxième de ces réactions étant soumise à plusieurs causes d'erreur, ce n'est que la première qui permet de se placer dans les conditions d'expérimentation vraiment scientifique. Ce test, imaginé par Allen et Doisy, consiste à provoquer chez les femelles adultes des petits rongeurs, préalablement castrés, les modifications histologiques du vagin, caractéristiques du rut. L'administration de la folliculine à ces animaux entraîne une disparition de leucocytes qui sont remplacés par de grandes cellules pavimenteuses à noyaux (pro-œstrus) ; celles-ci disparaissent à leur tour à la période d'œstrus complet. L'examen histologique pratiqué à ce moment ne montre que des cellules cornées typiques, anucléées, fortement colorées par l'éosine.

Ces modifications vaginales ont permis à Allen et Doisy de définir l'unité de la folliculine : c'est la plus petite quantité de substance nécessaire pour provoquer l'œstrus chez un rat femelle castré, pesant environ 140 gr., les injections ayant été faites par voie sous-cutanée à trois reprises et à quatre heures d'intervalle.

L'unité-souris est fixée d'après les réactions d'une souris castrée de 20 gr.

Le test d'Allen-Doisy constitue une méthode fidèle et précise de dosage biologique à condition qu'on se place dans les limites expérimentales exactement déterminées. Pour déterminer l'activité des produits employés dans nos expériences, nous avons procédé à la technique suivante :

Un lot de vingt rats femelles, castrés depuis vingt-et-un jours et vérifiés, reçoit la dose à examiner en une injection sous-cutanée. Trente-six heures après, nous commençons les

prélèvements vaginaux, que nous répétons deux fois par jour pendant deux jours. L'unité-rat est atteinte chaque fois que douze rats sur vingt donnent chacun au moins une lame avec kératinisation totale.

L'unité-souris est égale à peu près au $1/5$ de l'unité-rat. La découverte de la folliculine cristallisée a permis de constituer une unité internationale pondérale de cette substance. Elle a été adoptée au Congrès de Londres en 1932 comme le « quantum d'activité œstrogène d'un dix millième de milligramme de la substance standard à l'égard du test d'Allen-Doisy ».

Il a été admis qu'une unité-souris équivaut à peu près à une unité internationale. Certains expérimentateurs estiment cette valeur trop faible et la croient égale à un tiers unité-rat.

H. Hinglais et M. Hinglais démontrent que l'étalon pondéral international représente environ la vingtième ou trentième partie d'une unité-rat d'Allen-Doisy.

Il nous paraît donc évident que l'unité internationale, d'usage très commode, ne peut renseigner sur l'activité physiologique du produit que d'une façon très approximative.

Le perfectionnement des méthodes biologiques du dosage de la folliculine a permis d'examiner les variations du taux de cette hormone dans les humeurs.

Løwe, en 1927, avait découvert l'élimination de la folliculine dans les urines de la femme normale. Schroder et Siebke ont procédé à des recherches quantitatives qui leur ont montré que la sécrétion atteint son maximum vers le treizième à quinzième jour après le début des règles. Or, ce moment correspond chez la plupart des femmes à l'éclatement du follicule. La sécrétion devient nulle un peu avant la réapparition des règles. D'après Guy Laroche, la femme élimine 4.000 unités-souris au cours d'un cycle cataménial normal.

Pendant la grossesse on trouve des quantités considérables de la folliculine ; peu avant l'accouchement l'urine contient 300 à 400 unités-rat par litre.

Au début de la ménopause, la folliculine se trouve en quantités importantes dans les humeurs de la femme.

Le dosage de la folliculine circulante ou éliminée a une importance considérable pour le diagnostic étiologique des troubles menstruels. Ainsi il y a des cas d'aménorrhée où les humeurs de femme sont surchargées d'hormone folliculaire ; un traitement par la folliculine peut produire chez ces femmes des effets très nuisibles.

L'ovaire paraît être la source principale de production

folliculinique chez la femme normale. On n'en trouve dans cet organe qu'en très faibles quantités, puisque cette hormone est déversée dans le sang au fur et à mesure de sa sécrétion.

La castration chirurgicale ne supprime pas toujours l'élimination urinaire de folliculine. Les uns expliquent ce curieux phénomène par l'existence des ovaires surnuméraires, les autres croient à l'origine alimentaire (Glimm et Wadehn).

La castration par les rayons X n'empêche pas nécessairement la production de folliculine.

Moricard estime que la sécrétion de cette hormone n'est pas exclusivement liée à la présence de follicules normaux ou même atrétiques et la rapporte au tissu interstitiel. Il n'est pas moins vrai que l'ovaire est un des principaux centres de production de la folliculine. Le liquide folliculaire en contient ; d'après les recherches modernes, elle vient en partie ou en totalité de la thèque interne, constituée par des volumineuses cellules. Les expériences d'implantation d'Ascheim montrent que la thèque contient de la folliculine.

Chez la femme enceinte la folliculine n'est sécrétée que pour une très petite partie par l'ovaire ; c'est le placenta, la véritable glande endocrine temporaire, qui sécrète des quantités considérables de cette hormone dans les humeurs de la femme en gestation.

Zondek a fait connaître que les urines des juments gravides renferment des quantités d'hormone encore plus importantes que les urines des femmes enceintes.

Løwe trouve la folliculine dans certains extraits végétaux. Elle a été identifiée aussi dans les humeurs des animaux mâles. La folliculine ne nous apparaît donc plus comme une substance étroitement spécifique élaborée par l'ovaire et que l'on trouve par une singulière coïncidence dans le placenta, mais comme un principe essentiel, commun à l'ensemble des êtres vivants.

V

Propriétés physiques et chimiques de la folliculine.

Dix ans à peine après la découverte fondamentale d'Allen et Doisy la folliculine est devenue une des hormones les mieux connues au point de vue chimique.

C'est une substance blanche, cristallisée, à point de fusion fixe (243°). Ses meilleurs solvants sont : la pyridine, le méthylglycol et le dioxane. Sa solubilité dans l'eau est évaluée à 7 mgr. par litre par Girard, à 15 mgr. par litre par Butenandt. La formule de constitution de l'hormone est actuellement parfaitement connue : $C^{18}H^{22}O^2$.

Les deux atomes d'oxygène sont contenus, l'un dans une fonction phénol, l'autre dans un groupement cétonique. Il en résulte qu'il peut y avoir des éthers-sels, des semi-carbazones et des hydrazones de folliculine.

La folliculine est préparée à partir des urines des femmes enceintes et des juments gravides qui en contiennent d'énormes quantités.

L'hormone isolée des urines est probablement identique à la folliculine ovarienne. On a pu produire, aux dépens du liquide folliculaire, des cristaux analogues à ceux retirés de l'urine de femme enceinte et qui présentent le même pouvoir œstrogène.

Coks, Dodds et Hervett sont arrivés à réaliser la synthèse d'une substance douée d'action œstrogène, dont la formule chimique s'apparente à celle de la folliculine. Une variation chimique des fonctions secondaires peut modifier considérablement l'activité de la folliculine. Par l'hydrogénation on obtient la trihydroxyœstrine qui fut isolée par Marrian des urines de femme enceinte ; le corps de Marrian a une activité physiologique inférieure à celle de la folliculine.

L'équiline de Girard, trouvée par cet auteur dans les urines des juments gravides, a une action œstrogène certaine.

L'emménine, de Collip, considérée d'abord par cet auteur comme une hormone placentaire spéciale, représente probablement un complexe de la folliculine.

Il en résulte que la folliculine de l'organisme humain se trouve sous plusieurs formes à l'activité physiologique très différente.

Certains auteurs considèrent que le corps de Marrian est un produit de dégradation de la folliculine au cours de son élimination par le rein. Cette notion paraît inexacte puisqu'on peut isoler le corps de Marrian du placenta.

Tout récemment on a émis l'hypothèse de la parenté chimique de la folliculine avec certains carbures cycliques doués d'activité carcinogénétique. On a pu même obtenir, à partir d'un de ces carbures, un produit œstrogène actif.

A l'état actuel de nos connaissances sur ce sujet, il nous paraît impossible d'en tirer une conclusion sérieuse.

VI

Lutéine.

L'hormone lutéinique fut isolée la première fois par Corner et Allen en 1929.

Son activité physiologique se manifeste avant tout pendant la gestation. A cette période de la vie génitale ses fonctions sont les suivantes :

- 1° Inhibition de l'ovulation.
- 2° Action sur le développement des glandes mammaires.
- 3° Action spécifique sur le muscle et la muqueuse utérins.
- 4° Action sur la survie des œufs fécondés.

5° Action sur le maintien de la grossesse après la nidation.

C'est le corps jaune qui est exclusivement chargé de son élaboration. Le taux de cette hormone dans le sang et l'urine d'une femme enceinte augmente pendant les cinq premiers mois de la grossesse et disparaît au moment de l'atrophie du corps jaune.

La lutéine peut provoquer chez la lapine récemment castrée des modifications histologiques de la muqueuse utérine qui caractérisent l'état gravide à son début (réaction déciduale).

Corner se base sur ce test pour définir l'unité-lapin de lutéine : c'est la plus petite quantité d'hormone qui, divisée en cinq doses quotidiennes, rend la muqueuse d'une lapine castrée semblable à celle d'un utérus gravide au huitième jour.

Fels considère que le meilleur test d'activité pour un extrait du corps jaune est la persistance d'une gravidité récente après l'ablation des ovaires ; il enlève les ovaires de la lapine le onzième jour de la gravidité et empêche l'avortement par l'administration d'hormone du corps jaune.

L'activité du corps jaune peut être encore éprouvée par son action sur la contractilité utérine. Chez les lapins qui ont été traités par la lutéine le muscle utérin ne réagit plus par des contractions sous l'influence d'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse.

On a proposé comme test d'activité du corps jaune le

phénomène de relâchement de la symphyse pubienne du cobaye. Il est possible que cette action soit due à une hormone spéciale sécrétée par le corps jaune.

En dehors de la gestation, la lutéine contribue largement à l'édification de la structure prémenstruelle de l'endomètre. Elle apparaît dans les urines quelques jours après la rupture folliculaire ; son taux augmente progressivement, puis cette substance disparaît brusquement avec la venue des règles.

La nature chimique de la lutéine est très peu connue. Cette hormone est soluble dans l'eau, fort soluble dans les solvants organiques, très sensible à l'action des alcalis. Allen, Fevolt et Hisaw ont publié qu'ils sont parvenus à isoler l'hormone du corps jaune sous forme cristallisée.

VII

Synergie et antagonisme lutéino-folliculaires.

La lutéine n'est capable de produire l'effet proliférant sur la muqueuse utérine que lorsque la folliculine a préalablement sensibilisé l'endomètre.

La folliculine agissant seule ne peut non plus pousser la prolifération endométriale jusqu'au stade prégravidique ; l'action de la lutéine est indispensable pour achever l'édifice endométrial prémenstruel. Il en résulte que les deux hormones doivent s'associer pour assurer un cycle menstruel normal.

Pour exercer une action efficace, la folliculine et la lutéine doivent se succéder dans un ordre rigoureux et être sécrétées en quantités bien déterminées.

Chez les mammifères le cycle œstral comporte deux phases : la phase folliculaire et la phase lutéinique. On peut reproduire le cycle sexuel complet chez les animaux castrés en administrant les deux hormones ovariennes à doses convenables et dans un ordre chronologique défini.

Le lapin a un cycle œstral qui comporte une phase lutéinique bien développée. La formation de corps jaune est conditionnée chez lui par le coït. Si le coït a lieu, les canaux déférents étant liés, le corps jaune se forme sans qu'une

grossesse s'ensuive. En comparant la structure de la muqueuse utérine immédiatement avant et un peu après le coït, on se rend compte des modifications considérables subies par l'endomètre sous l'influence d'un corps jaune actif. Avant la formation de corps jaune la muqueuse est constituée par des bourrelets saillants dus à l'action de la folliculine ; dès que la lutéine est sécrétée dans les humeurs, il y a une prolifération excessive de l'endomètre qui forme une « dentelle ».

Nous avons pu reproduire artificiellement, après Clauberg, le phénomène de dentelle chez le lapin femelle impubère. Une lapine de 600 gr. reçoit une dose de dix unités-rat de folliculine, administrée en cinq jours, deux unités-rat par jour par voie sous-cutanée. Après la dernière injection de folliculine nous prélevons une corne utérine qui va nous servir comme témoin. Le jour même nous procédons à la première injection d'extrait lutéinique que nous répétons chaque jour pendant six jours. Le onzième jour après le début de l'expérience nous sacrifions l'animal et prélevons la deuxième corne utérine.

A l'examen histologique nous constatons que la prolifération simple, observée au niveau de la corne témoin, fut remplacée par une véritable « dentelle » muqueuse fortement découpée. Les produits que nous avons employé nous ont été offerts par le Laboratoire Grémy.

L'hormone folliculaire et l'hormone lutéinique doivent exister en certaine proportion et se succéder pour réaliser un cycle génital normal ; à défaut de ces conditions elles peuvent devenir antagonistes.

Courrier a démontré que la folliculine administrée en fortes doses à une lapine récemment fécondée empêche la formation d'édifice endométrial prégravidique.

De même, l'administration de folliculine en même temps que de lutéine nécessite de plus fortes doses d'extrait du corps jaune pour réaliser la nidation de l'œuf.

L'injection d'une forte dose de folliculine arrête la grossesse au début de son évolution. Cette action abortive doit être envisagée comme une manifestation de l'antagonisme lutéino-folliculaire.

La muqueuse utérine de cobaye, sensibilisée par le corps jaune, réagit à une irritation mécanique expérimentale par la formation de caduques : c'est le deciduum provoqué. Courrier démontre que le deciduum ne se développe pas si on a soin d'injecter de la folliculine en même temps qu'on irrite mécaniquement la muqueuse utérine. On voit donc que dans

certaines conditions la folliculine s'oppose nettement à l'action de la lutéine.

Réciproquement le corps jaune en activité contrarie la folliculine. Il s'oppose à la maturation folliculaire et empêche ainsi la sécrétion de cette hormone.

En présence d'un corps jaune actif, la folliculine doit être injectée en très forte dose pour produire sur le vagin des modifications qui caractérisent l'œstrus ; cette action anti-œstrale de la lutéine a été mise en évidence par Courier.

On peut admettre avec certitude que la folliculine et la lutéine sont l'une à l'autre intimement liées ; leurs actions respectives se complémentent ou se contrarient suivant les doses injectées et l'ordre chronologique de leur administration.

VIII

Recherches expérimentales sur l'administration associée d'extrait hypophysaire et de folliculine.

Les expériences de Steinach, de Hauptstein et d'Imperato ont prouvé que la folliculine n'est pas seulement un médicament de substitution. Elle peut modérer ou stimuler la sécrétion ovarienne suivant la dose employée.

Il nous a paru intéressant d'étudier l'action sur l'ovaire d'extrait hypophysaire associé à la folliculine.

Liebhart et Dubicki expérimentent sur la souris blanche infantile :

L'injection de dix unités de prolan détermine l'œstrus à l'examen du frottis vaginal et quelques follicules hémorragiques apparaissent au niveau des deux ovaires.

Si on associe dix unités de prolan aux dix unités de folliculine, on ne trouve au niveau des ovaires aucune modification macroscopique et le frottis vaginal montre le pro-œstrus.

10 unités de prolan + 20 unités de folliculine : vagin, métœstrus ; ovaires, aucune modification macroscopiquement appréciable.

10 unités de prolan + 40 unités de folliculine : vagin, œstrus; ovaires, pas de réaction à l'examen macroscopique.

10 unités de prolan + 100 unités de folliculine : vagin, œstrus; ovaires, nombreux follicules hémorragiques.

Dans nos expériences nous avons employé les lapins femelles adultes.

Un de ces animaux reçoit une dose unité d'extrait antéhypophysaire associée aux 50 unités-rat de folliculine. La réaction est exactement la même que chez l'animal témoin qui n'a reçu que la dose unité d'extrait antéhypophysaire. La folliculine employée à cette dose n'a produit aucune action inhibitrice sur la maturation folliculaire et formation de follicule hémorragique.

Chez un autre lapin nous injectons 1/2 unité-lapin d'extrait antéhypophysaire par voie intraveineuse, que nous suivons par deux injections de 25 unités-rat de folliculine. L'examen macroscopique des ovaires, fait quarante-huit heures après le début de l'expérience, montre un follicule hémorragique sur un des ovaires.

L'animal-témoin qui n'a reçu qu'une demi-unité d'extrait antéhypophysaire, ne présente au niveau des ovaires aucune modification macroscopiquement appréciable.

D'après ces expériences il paraît probable que la folliculine a une action régulatrice sur la fonction ovarienne du prolan. Suivant les doses associées elle pourrait modérer ou stimuler l'action du prolan.

TROISIÈME PARTIE

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES TROUBLES MENSTRUELS D'ORIGINE ENDOCRINIENNE

1

Diagnostic des troubles menstruels d'origine endocrinienne.

Les troubles des règles peuvent se traduire par la diminution ou l'augmentation du flux menstruel.

On appelle aménorrhée l'absence totale des règles. Hypoménorrhée traduit l'écoulement menstruel peu abondant et de courte durée, oligoménorrhée, les règles très espacées, peu fréquentes. L'exagération du flux menstruel prend le nom d'hyperménorrhée quand les règles sont trop abondantes, de polyménorrhée quand elles sont trop fréquentes. La mens-

truation douloureuse est désignée sous le nom de dysménorrhée.

Sauf les cas d'ordre local, qui doivent être éliminés par un examen gynécologique minutieux, les troubles menstruels sont presque toujours dus à un dérèglement du fonctionnement ovarien.

L'insuffisance ovarienne peut être primitive ou secondaire à une autre lésion endocrinienne ou à un trouble de l'état général. L'aménorrhée, liée à la tuberculose à marche aiguë, à la syphilis secondaire, aux anémies graves et à toutes les maladies chroniques cachectisantes, doit être considérée comme un épiphénomène au cours de ces affections et traitée comme tel.

Les signes cliniques qui accompagnent les troubles de menstruation peuvent donner des indications précieuses sur leur origine. Ainsi la constatation d'une salpingo-ovarite, d'une tumeur annexielle ou d'une affection génitale antérieure est en faveur d'une cause ovarienne primitive. Les altérations de la selle turcique, l'acromégalisme, l'infantilisme, les troubles visuels, etc., prêchent pour un trouble hypophysaire.

Il est très probable que les troubles de menstruation observés dans les affections de la glande thyroïde ressortent très fréquemment de l'hypofonction hypophysaire.

La non apparition des règles, les troubles d'hypoménorrhée ou de dysménorrhée chez des jeunes filles ou des femmes jeunes, indiquent le plus souvent une origine hypophysaire ou une association hypophyso-ovarienne (Rivoire).

Qu'elle soit primitive ou secondaire, l'insuffisance ovarienne se complique de troubles d'autres glandes endocrines et réalise un syndrome pluriglandulaire. Il en résulte un tableau clinique complexe, caractérisé par les troubles de menstruation ainsi que par certaines perturbations d'ordre général (bouffées de chaleur, palpitations, obésité, asthénie ou névrosisme, céphalée, etc.).

La stérilité est la conséquence presque inévitable de dysfonctionnement ovarien non traité.

Pour opposer à ces troubles un traitement rationnel il faut connaître exactement leur origine.

Or, les signes cliniques ne donnent qu'exceptionnellement des renseignements suffisants sur l'étiologie des troubles menstruels.

Le perfectionnement des méthodes biologiques, pour rechercher les hormones hypophysaires et ovariennes dans

les humeurs, a simplifié prodigieusement le problème. L'absence totale ou la diminution considérable de folliculine dans les humeurs, indique une destruction ovarienne. L'absence de l'hormone de maturation dans l'urine est en faveur d'origine hypophysaire d'aménorrhée. Une forte augmentation des gonado-stimulines doit orienter le diagnostic vers une atteinte ovarienne ; pour Zondek, la présence de cent dix unités de prolan A dans un litre d'urine de femme aménorrhéique signifie la mort de l'ovaire. Dans ce cas l'opothérapie hypophysaire gonado-stimulante est évidemment inutile.

Dans certains cas d'aménorrhée on constate dans les urines une forte quantité de prolan B. Elle détermine une persistance anormale du corps jaune qui s'oppose à la maturation folliculaire. L'hypersécrétion de l'hormone lutéinisante s'observe dans certains adénomes hypophysaires et dans les tumeurs placentaires.

La diminution de la sécrétion lutéinisante détermine un affaiblissement ou la disparition du flux menstruel. Les méthodes biologiques de dosage de lutéine dans les humeurs n'étant pas assez sensibles, on doit recourir à la biopsie de la muqueuse utérine ; si celle-ci ne montre à aucun moment du cycle la structure prémenstruelle, on conclut à l'absence de l'hormone lutéinisante ou de la lutéine dans les humeurs de femme aménorrhéique.

Le dosage biologique de la folliculine a une importance de beaucoup la plus considérable pour établir le diagnostic étiologique des troubles menstruels et instituer un traitement efficace. Il convient toujours de pratiquer cette recherche avant d'appliquer le traitement par la folliculine.

L'aménorrhée peut coïncider avec un taux élevé de la folliculine dans les humeurs ; c'est l'aménorrhée polyhormonale de Zondek. Elle serait due à la sécrétion excessive de prolan A, en absence de prolan B. Sous l'influence du prolan A les follicules augmentent de volume et certains d'entre eux subissent une dégénérescence kystique. Au niveau de l'utérus la folliculine en excès détermine une prolifération intense ; la muqueuse épaissie, ne pouvant pas desquamier en absence de lutéine, se nécrose en partie et donne lieu à des ménorragies abondantes.

L'opothérapie par la folliculine est ici contre-indiquée et ne pourrait qu'aggraver les choses.

Le dosage de la folliculine dans les urines de femme aménorrhéique peut quelquefois montrer une quantité nor-

male de cette hormone, tandis que le taux de la folliculine sanguine est très diminué. Il semble que dans ces cas le seuil rénal d'élimination folliculinique soit abaissé et que l'hormone soit excrétée avant d'avoir pu exercer son action sur le tractus génital.

Les polyménorrhées d'origine endocrinienne sont d'ordinaire sous la dépendance d'une hypersécrétion de folliculine. Elles s'observent, avec une particulière fréquence, à la puberté et à la ménopause et sont dues probablement au dysfonctionnement hypophysaire.

Le dosage des hormones hypophysaires et de la folliculine est donc très utile pour le diagnostic et le traitement des troubles menstruels.

Il permet souvent d'attribuer les troubles observés à leur cause véritable, hypophysaire ou ovarienne ; son intérêt thérapeutique consiste à ne prescrire le traitement qu'en pleine connaissance de cause.

II

Traitement des troubles menstruels d'origine endocrinienne.

La médication des troubles menstruels est passée du stade purement symptomatique à la phase du traitement étiologique. L'hormonothérapie est un procédé destiné à suppléer à l'insuffisance anatomique ou fonctionnelle d'un organe producteur d'hormones, par l'administration de celle qu'on croit être déficiente. Les troubles de menstruation sont dus en général à un dérèglement du système préhypophyso-génital; il serait donc indiqué d'appliquer dans ces affections un traitement opothérapique mixte, comportant l'extrait antéhypophysaire et les hormones ovariennes.

Notre Maître, M. le docteur L. Devraigne, met en œuvre, dans certains cas de stérilité, une opothérapie mixte et variée comprenant antéhypophyse et ovaire, puis folliculine cristallisée, enfin corps jaune, triade qui reproduit le cycle normal des sécrétions internes.

Le traitement, qu'il soit mono ou polyglandulaire, doit être centré sur l'ovulation, phénomène d'importance capitale dans la vie génitale de la femme. Or, un nouveau test, basé sur la combinaison du dosage de folliculine urinaire et de recherche de sécrétion glaireuse au niveau du col utérin, peut indiquer s'il y a ovulation et à quelle date elle se produit.

Il nous semble que le traitement bien conçu doit être appliqué de manière à imiter les phases normales du cycle cataménial ; c'est-à-dire qu'on ne doit administrer l'hormone déficiente qu'au moment de son action à l'état physiologique.

Le traitement d'aménorrhée ou d'hypoménorrhée ne doit pas être tenté sans examen général et examen gynécologique minutieux, faits au préalable

Les affections chroniques graves, comme tuberculose ou cancer avec cachexie, les anémies graves, etc., contre-indiquent le rétablissement des règles absentes par les moyens thérapeutiques. De même, les lésions de l'appareil génital (tumeurs de l'ovaire, bacillose annexielle, salpingo-ovarite, simple congestion ovarienne), constituent une contre-indication nette de l'opothérapie et doivent être traitées par la réparation anatomique.

En dehors de ces contre-indications le traitement glandulaire doit être entrepris chaque fois que les troubles d'insuffisance ovarienne se manifestent chez la jeune fille à la puberté et chez la jeune femme à l'âge d'activité génitale. Ces malades bénéficient surtout d'une médication de stimulation et de régulation de la fonction ovarienne.

Les troubles relevant de la suppression des ovaires (ménopause, castration) sont très améliorés par un traitement de substitution des fonctions déficientes.

La folliculine en clinique. — L'administration de la folliculine dans tous les cas d'insuffisance menstruelle ne fait souvent qu'aggraver les troubles observés. C'est un excellent remède symptomatique de l'aménorrhée définitive. Il agit avant tout comme remplaçant d'une folliculine insuffisante. L'hormone folliculaire a aussi une action directe indubitable sur l'ovaire, mais courte et souvent limitée au temps pendant lequel on l'administre. Son emploi prolongé peut retentir sur la préhypophyse en diminuant sa sécrétion gonado-stimulante. Avant d'entreprendre le traitement par la folliculine chez une femme aménorrhéique, il faut toujours s'assurer par un dosage préalable si l'organisme n'est pas surchargé de cette hormone ; l'administration de la folliculine dans le cas d'amé-

norrhée polyhormonale ne pourrait que faire empirer l'état de la malade.

La folliculine garde en clinique deux indications essentielles :

1^o L'hypoplasie utérine. — D'après R. Rivoire, on doit prescrire la folliculine chaque fois que, chez une femme atteinte d'aménorrhée ou de dysménorrhée, le toucher vaginal a révélé un utérus petit, à col effilé, de consistance trop ferme. Si les troubles menstruels sont dus essentiellement à l'atrophie utérine, la folliculine les améliore d'une façon sensible ; dans certains cas le résultat favorable n'est obtenu qu'après avoir mis en œuvre un traitement polyhormonal comprenant la folliculine et les extraits préhypophysaires. La stérilité par avortements habituels, due à un utérus peu développé, bénéficie généralement d'un traitement par la folliculine.

2^o Le traitement symptomatique des aménorrhées définitives chez les femmes ménopausiques ou castrées. — La folliculine agit avant tout sur les troubles vaso-moteurs (bouffées de chaleur, frissonnement, etc.), moins constamment sur l'obésité. Son action sur les arthralgies, l'hypertension et les manifestations psychiques de la ménopause, est très inconstante. Si la folliculine est administrée à doses suffisantes et d'une façon discontinue, ce traitement peut déterminer l'apparition d'hémorragies pseudo-menstruelles.

Certains cas de dysménorrhée sont améliorés par la folliculine.

L'atrophie mammaire est incontestablement corrigée par cette médication.

Le fait que certaines maladies sont plus fréquentes dans le sexe mâle a pu être attribué à l'absence d'hormone ovarienne ; c'est ce qui a conduit à utiliser la folliculine dans la maladie de Buerger et dans la rétinite pigmentaire.

L'emploi de la folliculine n'est pas sans présenter de graves inconvénients. Elle rapproche sensiblement la date des règles ; d'autre part une dose exagérée empêche l'ovulation et aboutit à la stérilité généralement passagère, mais pouvant cependant provoquer une dégénérescence des ovaires.

La grossesse, les troubles dus à l'hypersécrétion d'hormone, les affections graves (anémie, diabète, tuberculose) contre-indiquent ce traitement.

La prudence dans son emploi est à conseiller dans les infections de l'appareil génital, les cellulites pelviennes et les kystes ovariens.

Le traitement par folliculine doit être discontinu et coïncider avec la ponte ovulaire. Celle-ci se fait chez 70 % des femmes entre le dixième et le quinzième jour après le début des règles. Elle se traduit en clinique par l'émission des glaires cervicales translucides et par l'augmentation de la teneur du sang en folliculine.

D'après Simonnet et Brandwein la folliculine devrait être administrée en deux petites séries : dans les jours qui correspondent à la date supposée de maturation folliculaire et dans les jours qui précèdent la date supposée de la menstruation.

Pour réaliser une thérapeutique purement substitutive c'est dans la seconde moitié du cycle qu'il faut administrer les doses relativement fortes ; dans la période de maturation folliculaire, l'emploi de la folliculine à doses modérées a surtout l'effet stimulant.

La posologie de la folliculine est encore très discutée. Les doses administrées varient de quelques unités-souris à plusieurs mille, d'après les cas. Siebke estime que 600 unités-souris *per os* et par jour sont le maximum utile. Au-dessus de cette quantité qui est le seuil d'utilisation de la folliculine, le rein laisse passer l'hormone administrée sans qu'elle ait le temps d'agir sur l'appareil génital.

La voie buccale nécessite des doses d'hormone cinq fois plus fortes que celles qu'on injecte par la voie sous-cutanée. La quantité de folliculine absorbée *per os* doit être fractionnée au maximum pour ralentir son élimination par le rein. L'hormone doit être administrée en dehors des périodes digestives.

Les injections sous-cutanées des solutions aqueuses ne donnent que peu de résultats, car la folliculine est éliminée rapidement avant de pouvoir agir (Brouha et Simonnet). Les solutions huileuses assurent une résorption lente et leur action est prolongée et régulière.

Les extraits antéhypophysaires en thérapeutique. — Les extraits antéhypophysaires sont employés en clinique comme stimulants de la fonction ovarienne insuffisante. Cette opothérapie est donc parfaitement inutile dans les cas de destruction ovarienne totale, l'effet stimulant ne pouvant s'exercer sur un organe fonctionnellement absent. La suppression ovarienne se traduit par la présence dans les urines d'une forte quantité de prolan A, supérieure à cent dix unités-souris par litre ; celle-là est mise en évidence par les réactions de laboratoire.

Guy Laroche et Simonnet ont bien étudié l'opothérapie antéhypophysaire dans les troubles menstruels. D'après leurs recherches, ce sont les aménorrhées et les dysménorrhées de jeunes filles et de jeunes femmes qui réagissent le mieux à ce traitement. L'ovaire de la jeune fille à la puberté, peu développé, mais anatomiquement intact, réagira beaucoup mieux à l'action d'extrait préhypophysaire que celui d'une femme adulte fatigué par des grossesses ou des toxi-infections.

Tous les troubles de règles qui se manifestent par la diminution ou disparition du flux menstruel, chez une femme en période d'activité génitale, sont justiciables de cette hormonothérapie. Il n'en est pas de même dans les troubles de la ménopause où l'ovaire complètement détruit ne peut plus être activé par la préhypophyse. L'emploi de la folliculine, associée ou non à la lutéine, garde dans ce cas une supériorité indiscutable.

Les extraits antéhypophysaires administrés à une femme atteinte de troubles des règles ont la propriété de prolonger la durée et d'augmenter l'abondance du flux menstruel ; ils ont aussi une action favorable sur les douleurs associées et font disparaître parfois les troubles généraux circulatoires.

Leur action paraît avoir un effet durable (Guy Laroche).

Contrairement à la folliculine, l'hormone gonadotrope ne fait en général pas avancer la menstruation (Guy Laroche et Meurs-Blatter.)

Le traitement par les extraits antéhypophysaires est contre-indiqué dans les inflammations du petit bassin ; l'examen gynécologique minutieux doit donc précéder la prescription de cette thérapeutique.

Les résultats obtenus par les extraits préhypophysaires varient suivant leur mode d'administration. Chez les animaux la voie buccale n'est pas inefficace, mais elle est beaucoup moins certaine et exige des doses incomparativement plus fortes que la voie parentérale.

Guy Laroche traite avec beaucoup de succès les cas d'aménorrhée et d'hypoménorrhée en administrant vingt unités d'extrait antéhypophysaire par jour. Il considère qu'il y a intérêt à faire deux séries d'injections au cours d'un cycle menstruel : l'une du huitième au dix-septième jour, à partir du début des règles précédentes (action folliculinisante), l'autre pendant huit jours avant les règles suivantes (action lutéinisante). Ce mode d'emploi est à conseiller puisqu'il imite ce qui se passe à l'état physiologique.

La lutéine en clinique. — La lutéine est employée en thérapeutique pour freiner les règles trop abondantes et dans certains cas de stérilité.

L'hormone du corps jaune a une action hémostatique certaine, mais souvent temporaire. La lutéine constitue le traitement de choix des polyménorrhées qui s'observent à la puberté et à la ménopause.

Kauffmann et Bickel ont obtenu plusieurs succès avec ce traitement dans les cas de métrorragie chez les femmes à la période de la préménopause.

Monsiorski emploie le corps jaune dans les cas suivants :

1° Métrorragies qui accompagnent les inflammations des annexes.

2° Métrorragies à la puberté et à la ménopause.

3° Comme traitement symptomatique dans les hémorragies des myomes utérins, chez les malades jeunes qui ne permettent pas d'appliquer la cure radicale.

4° Dans les cas d'avortements imminents avant le cinquième mois de la grossesse.

Contre les polyménorrhées on administre cent unités cliniques de lutéine par jour, pendant les six jours qui précèdent la date des règles. (Cent unités cliniques correspondent à 1/6 d'unité-lapin).

Opothérapie polyhormonale. — La thérapeutique physiologique des troubles ovariens doit s'inspirer de la notion de la pluralité des hormones agissant sur le tractus génital. Dans les insuffisances du flux menstruel et la dysménorrhée endocrinienne l'ovaire n'est pas seul en cause, mais l'état de tout le tractus génital est, lui-même, sous la dépendance du lobe antérieur de l'hypophyse.

La folliculine agit surtout comme une médication substitutive. Son effet direct sur l'ovaire est en général peu durable.

L'extrait hypophysaire détermine une véritable opothérapie polyhormonale en provoquant la mise en circulation des hormones ovariennes. Son action est suffisante si elle s'exerce sur un ovaire peu développé d'une jeune fille à la puberté ; elle est beaucoup moins constante dans les cas d'insuffisance ovarienne sérieuse et de longue durée, l'ovaire étant très touché au point de vue fonctionnel et le tractus génital hypotrophié. Dans ces conditions, l'excitation par opothérapie hypophysaire s'épuise en général rapidement ou

est d'emblée insuffisante. Ces troubles ovariens, avec leurs répercussions menstruelles, sont justiciables d'association polyhormonale hypophyso-folliculaire ou hypophyso-folliculo-lutéinique.

Le mode d'administration doit imiter le cycle normal des sécrétions internes ; c'est-à-dire qu'il faudra donner l'antéhypophyse pendant les six premiers jours qui suivent les règles, l'hormone folliculaire durant le deuxième et le troisième septénaires et l'hormone lutéinique à la fin de la période précataténiale.

Meurs-Blatter et Douay ont obtenu de bons résultats avec la technique suivante : pendant six jours qui suivent les règles on fait une injection par jour d'extrait antéhypophysaire ; puis on administre la folliculine à doses progressivement croissantes jusqu'à la fin du deuxième septenaire. On arrête durant le troisième septenaire et, au moment de l'apparition des règles, on donne une dose forte de folliculine pendant un ou deux jours.

Certains auteurs emploient l'association hypophyso-folliculaire dans les cas d'aménorrhée simple, de ménopause naturelle et parfois même dans la castration par irradiation. (Heyneman, Siebke, Deutsch Béla.)

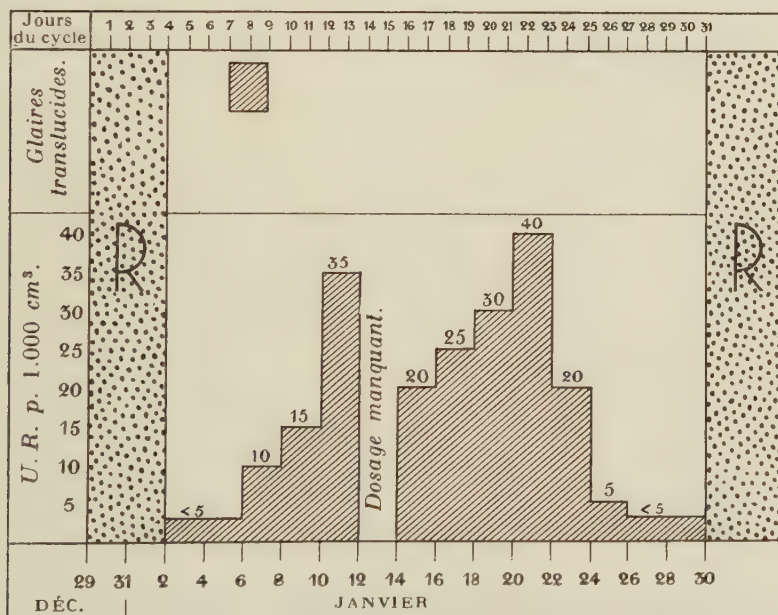
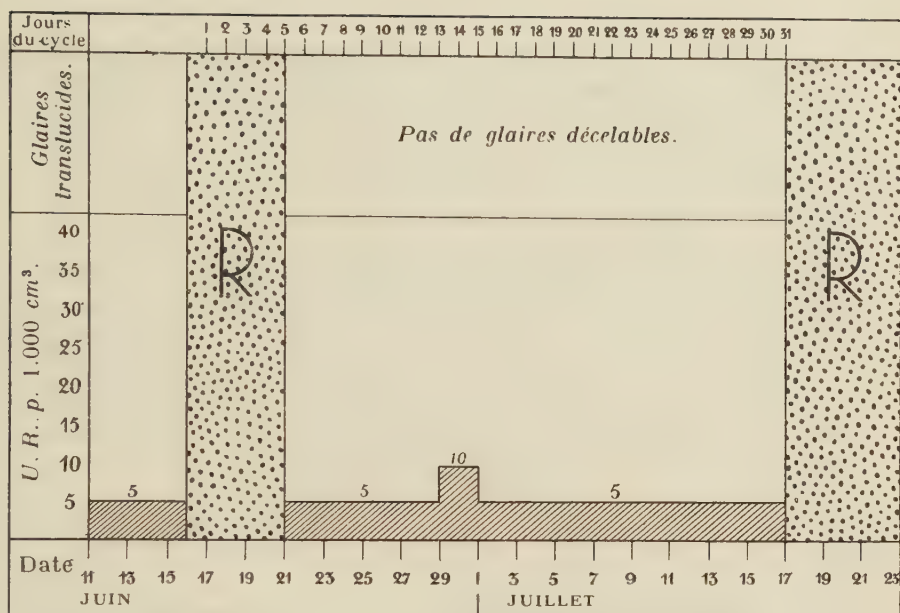
Siegert obtient de bons résultats en traitant les aménorrhées persistantes par l'emploi associé d'extrait hypophysaire et de folliculine. Si l'aménorrhée dure plus de douze mois les succès obtenus par ce traitement sont beaucoup plus rares à cause d'atrophie génitale secondaire.

Mavromati associe l'extrait hypophysaire à la folliculine pour traiter les insuffisances ovariennes très prononcées se manifestant par une diminution importante ou cessation totale de la menstruation ; il obtient une guérison durable dans 40 % à 50 % des cas.

Les tableaux ci-après, empruntés à la thèse de Brandwein, montrent que l'opothérapie, associée par l'antéhypophyse et la folliculine, a une action certaine et durable sur le fonctionnement de l'ovaire : le dosage effectué six semaines après la cessation du traitement prouve que la folliculine est sécrétée en abondance dans les humeurs.

En résumé, il nous semble pouvoir admettre les règles suivantes pour le traitement des troubles menstruels d'origine endocrinienne :

La suppression ovarienne totale doit être traitée par la folliculine seule ou associée à la lutéine ; l'extrait antéhypophysaire est dans ce cas parfaitement inutile.



M^{me} D..., 35 ans, stérilité de neuf ans. Deux dosages dont le deuxième a été effectué six semaines après un traitement de folliculine et hypophyse antérieure injectable (hypophyse antérieure six jours après les règles, folliculine 10 U. pendant dix jours, avant les règles.).

Lorsque la ménopause spontanée, chez une femme encore jeune, s'accompagne de quelque vitalité ovarienne, on pourrait réactiver la fonction déficiente par l'emploi de l'extrait anté-hypophysaire et de la folliculine associés.

La diminution du flux menstruel chez les jeunes filles à la puberté et chez les jeunes femmes bénéficie du traitement par l'extrait antéhypophysaire.

Dans les cas d'insuffisance ovarienne prononcée, se manifestant par l'aménorrhée ou l'hypoménorrhée durables, il y a intérêt à associer à l'extrait antéhypophysaire la folliculine suivie ou non d'administration de la lutéine.

Dans certains cas de troubles menstruels l'adjonction de l'extrait thyroïdien à ce traitement paraît être particulièrement indiquée.

QUATRIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

La plupart de nos observations ont été recueillies dans le service de M. le Docteur DEVRAIGNE, à l'hôpital Lariboisière.

OBSERVATION 1 (1.282). — M^{me} Francine P..., 31 ans. Stérilité primitive de huit ans. Ses antécédents héréditaires et collatéraux ne révèlent rien de particulier. Pas d'antécédents personnels pathologiques sauf quelques pertes blanches il y a plusieurs mois.

Réglée à 15 ans normalement, régulièrement. Durée trois jours.

Il y a un an les règles sont devenues plus abondantes et durent sept à huit jours.

A l'examen général, on remarque que la malade est d'une maigreur très prononcée.

Les mains sont épaissies.

Examen gynécologique : col assez long paraît sain, corps en antéverson, pas d'annexite.

A partir du onzième jour après le début des règles, glaires très louches (purulentes).

On prescrit le traitement par ocréine, pluriglandulaires et ovules.

Après deux mois de ce traitement, les règles sont devenues très peu abondantes et durent un jour à peine.

Un traitement par antéhypophyse pendant quatorze jours après la fin des règles, suivi par la folliculine pendant quatorze jours, ramène une menstruation plus abondante.

OBSERVATION 2 (1.721). — M^{me} S. L..., âgée de 34 ans.

Vient consulter le 6 décembre 1933 pour la stérilité de cinq ans.

Antécédents personnels pathologiques : Appendicectomie il y a cinq ans. Pertes blanches depuis des années.

Réglée à 11 ans normalement, sans douleurs. Durée trois à quatre jours.

Depuis trois mois, les règles sont devenues très peu abondantes.

Examen gynécologique : au niveau du vagin quelques pertes blanches caséeuses, col et corps utérins paraissent normaux, légère annexite gauche.

On prescrit un traitement comprenant :

1° Antéhypophyse-ovaire pendant six jours après la fin des règles ;

2° Puis pendant douze jours, la folliculine ;

3° Pendant les six jours suivants l'ocréine.

Ce traitement poursuivi pendant quelques mois régularise les menstruations d'abord au point de vue d'abondance, ensuite au point de vue de la durée.

OBSERVATION 3 (1.662). — M^{me} B. A..., stérilité de neuf ans, primitive.

Réglée à 15 ans, abondamment et sans douleurs. Durée cinq à six jours.

Depuis son mariage les règles ne durent qu'une seule journée et sont très peu abondantes.

A l'examen gynécologique : le col utérin un peu rouge, corps normal, pas d'annexite appréciable.

Le traitement comporte six jours d'antéhypophyse, suivis de quinze jours de folliculine et les ovules antiseptiques.

La malade revue deux mois après, fait connaître que ses règles sont survenues au temps normal et en plus forte abondance.

OBSERVATION 4 (2.652). — M^{me} Bar..., âgée de 34 ans. Stérilité secondaire de quinze ans.

Réglée à 12 ans avec des intervalles intermenstruels irréguliers, généralement trop longs. Durée des règles deux jours, abondance faible, douleurs nulles.

Examen gynécologique : le col utérin rouge, leucorrhée abondante.

Corps en légère rétroversion paraît petit. Trompes paraissent normales.

Traitement : ovules antiseptiques, triade (anthypophyse-ovaire pendant six jours, folliculine pendant douze jours suivants, six jours d'ocréine), régime d'amaigrissement.

Après sept mois de ce traitement les règles normales s'établissent.

OBSERVATION 5 (1.695). — M^{me} B. S..., 33 ans.

Vient consulter le 28 octobre 1932 pour la stérilité de treize ans, primitive.

Réglée à 12 ans, tous les vingt-huit jours. Abondance très faible. Durée deux à trois jours.

Douleurs pendant deux jours avant l'apparition des règles.

Examen général : hyperexcitabilité nerveuse.

Examen gynécologique : au niveau du vagin, pus en petite quantité ; leucorrhée blanchâtre. Col paraît sain. Corps de l'utérus est en rétroflexion très marqué. Pas de glaires dix-huit jours après le début des règles.

Traitement : Ovules antiseptiques, crayons, administration successive d'anthypophyse, de folliculine et d'ocréine.

11 janvier 1933, on continue le même traitement.

8 mars 1933, les dernières règles ont duré sept jours.

OBSERVATION 6 (H. Döhler-Wiener Med. Wehschr, 1933, N° 49), 25 mars 1933. — T. P..., âgée de 31 ans. La première menstruation à 10 ans et demi. Règles normales jusqu'à l'âge de 18 ans, puis neuf mois d'aménorrhée. A 21 ans la malade subit plusieurs séances de radiothérapie pour péritonite tuberculeuse d'où s'ensuit une aménorrhée qui dure trois ans.

Depuis trois ans, les menstruations surviennent tous les deux à quatre mois.

Dépression, vertiges, syncopes, adiposité douloureuse de la paroi abdominale. Poids 74 kg. La dernière menstruation le 15 mars 1933. Après 5 injections d'extrait antéhypophysaire (Praepitan), on remarque l'amélioration de l'état général. En avril et mai les injections d'hormone ovarienne font apparaître les règles normales. Il ne faut pas être surpris de l'action des préparations ovariennes, puisque les voies génitales ont été sensibilisées par l'extrait antéhypophysaire.

La sensibilité de la paroi abdominale n'est plus aussi marquée. Poids 72 kg.

OBSERVATION 7 (J. A. Viriot, *Semana Medica*, 9 juillet 1931).

M^{me} S. R..., âgée de 29 ans, vient dans le service pour des périodes menstruelles prolongées durant de quinze à vingt jours. Ces perturbations dans les règles sont apparues il y a un an et demi.

Antécédents sans importance.

Etat actuel : on se trouve en présence d'une malade qui est atteinte de dysménorrhée douloureuse. C'est une grande nerveuse qui se plaint, d'autre part, de palpitations et d'intenses bouffées de chaleur.

Examen général et gynécologique ne révèle rien de particulier.

En présence de ces symptômes on porte le diagnostic d'insuffisance ovarienne et on y oppose le traitement suivant :

Lobe antérieur de l'hypophyse et folliculine, 10 unités de chaque, tous les deux jours, en injections.

Depuis la sixième injection la menstruation devient moins douloureuse et d'une abondance moyenne. Après la dix-huitième injection, le rythme menstruel se régularise et les symptômes précédents s'améliorent. L'amélioration est durable.

OBSERVATION 8 (J. A. Viriot, *Semana Medica*, 8 juillet 1931).

M^{me} B. L..., âgée de 24 ans, nous consulte pour la stérilité. C'est une dysménorrhéique qui présente des phénomènes d'insuffisance ovarienne : bouffées de chaleur, nervosité, céphalée, menstruations insuffisantes.

Les antécédents de la malade comme l'examen général et gynécologique n'apportent rien de particulier.

Dans ce cas, nous avons prescrit un traitement par le lobe antérieur de l'hypophyse et la folliculine, 10 unités de chaque pour une injection faite tous les deux jours.

Le premier mois, la menstruation apparaît trop précocement et dure trois jours, complètement indolore.

La deuxième menstruation pareille. Après quatre mois du traitement, les règles se normalisent. Le traitement est poursuivi encore un mois.

OBSERVATION 9 (P. Gautier, *Thèse de Paris*, 1934).

M^{lle} Li..., 27 ans. Cellulite. Entérocolite. Obésité douloureuse. Taille 1^m 52, poids 61 kg.

A commencé à engraisser en 1929, a augmenté de 6 kg. en six

mois et n'a pas pu les perdre malgré des régimes sévères, et les règles ont diminué peu à peu pour cesser de février à juin 1931.

Ecoulement infime en juin. M. B. normal + 6 p. 100.

En juillet 1931 on fait douze injections d'extrait antéhypophysaire à partir du septième jour qui suit le début des règles précédentes,

Lors de la période suivante règles plus abondantes. Pendant les trois mois suivants on donne la folliculine par voie buccale.

Les règles deviennent régulières et presque normales. Le poids n'a pas été modifié par ce traitement.

OBSERVATION 10 (P. Gautier, *Thèse de Paris*, 1934).

1931. Religieuse, 24 ans, règles irrégulières, peu abondantes, douloureuses. Pilules d'antéhypophyse, plus folliculine.

Bons résultats, en deux mois nette amélioration.

OBSERVATION 11 (P. Gautier, *Thèse de Paris*, 1934).

M^{me} Basti..., infirmière, 35 ans. A été opérée en 1927 pour salpingite. Ovariectomie gauche.

Mars 1933. Depuis trois ans, absence de règles. Une série uphyzolo-créine sans résultat.

Mai 1933. Quatorze injections d'extrait antéhypophysaire. Dernières règles le 3 mai. On fait douze injections de lobe antérieur, puis six injections de folliculine.

Juin 1933. Règles normales, durent trois jours.

OBSERVATION 12 (P. Gautier, *Thèse de Paris*, 1934).

M^{me} F..., 23 ans. Régée à 16 ans, mais irrégulièrement, les règles apparaissent parfois durant deux ou trois périodes successives et disparaissent ensuite quatre à six mois.

Lorsqu'elles surviennent, les règles, bien qu'un peu pâles, sont normales mais douloureuses au point de forcer la patiente à se courber. Reçoit trois séries d'injections d'extrait antéhypophysaire durant trois mois de suite, faites dès le dixième jour, après les règles précédentes, associées à un traitement par des ovules contenant de la folliculine.

Progressivement les règles redeviennent normales, le sang est plus rouge et les douleurs disparaissent.

Au lieu d'apparaître irrégulièrement, les règles surviennent tous les vingt-huit jours. Lors des deux premières séries les règles étaient apparues après trente-six jours. Il y a donc amélioration au point de vue durée et régularité du cycle, douleurs et qualité des règles.

OBSERVATION 13. M^{me} L. M..., 36 ans.

Régée à 13 ans et demi. Intervalle intermenstruel de vingt-et-un jours. Durée deux jours. Abondance faible. Douleurs violentes le premier jour des règles.

Examen gynécologique : col utérin petit ; corps petit, en antéflexion marquée. Pas d'annexite appréciable.

Traitement : quatre jours d'antéhypophyse après la fin des règles, suivis par huit jours de folliculine, qui est elle-même suivie par ocréine jusqu'au moment des règles.

Deux mois plus tard on remarque une amélioration nette au point de vue abondance, moins marquée pour les douleurs.

OBSERVATION 14 (1.944). — M^{me} Clémencie M..., 21 ans, consulte pour la stérilité secondaire de deux ans.

Antécédents héréditaires et collatéraux sans importance.

Antécédents personnels : deux avortements en 1930 et en 1931.

Pertes blanches, Troubles vésicaux depuis deux mois.

Réglée à 11 ans, normalement. Menstruation devient peu abondante après le premier avortement et diminue encore après le deuxième.

Janvier 1933. Règles durent un jour à peine, douloureuses.

Examen gynécologique : on trouve du pus dans le vagin, le col ne présente pas de signes de métrite, corps en antéversion normale. Annexe droit augmenté de volume.

Administration successive d'antéhypophyse, de folliculine et d'ocréine au cours de chaque période intermenstruelle.

Mai 1933. Règles très améliorées, durent trois jours. La malade a moins souffert.

OBSERVATION 15 (2.856). — M^{me} Marthe M..., 36 ans. Stérilité secondaire de 13 ans.

Antécédents personnels : appendicite il y a six ans ; cystite ; pertes blanches depuis longtemps.

Réglée à 13 ans, tous les vingt-huit jours. Durée deux à trois jours. L'abondance de l'écoulement menstruel diminue progressivement. Douleurs nulles.

Examen gynécologique pratiqué le 15 juillet 1934, montre un col utérin augmenté de volume avec des glaires muco-purulentes, caséeuses.

On prescrit un traitement par ovules antiseptiques et triade (anthypophyse-ovaire six jours, folliculine douze jours, ocréine six jours).

En octobre 1934, les règles sont devenues plus abondantes.

OBSERVATION 16 (1.166). — M^{me} J. P..., 32 ans.

Stérilité primitive de 16 ans.

Antécédents personnels : métrite ancienne, n'a plus de pertes blanches.

Réglée à 10 ans normalement. Durée cinq à six jours.

10 octobre 1930. Les dernières règles très modifiées n'ont duré qu'un seul jour. Le traitement par pluriglandulaires n'a pas augmenté les règles.

14 novembre 1930. On prescrit des cachets contenant anthypophyse et ovaire.

30 janvier 1931. Règles devenues normales.

OBSERVATION 17 (1693). — M^{me} L. N..., 29 ans.

Stérilité primitive de neuf ans.

Antécédents personnels pathologiques : appendicectomie en 1918. Après le mariage, la malade a souffert des douleurs abdominales attribuées à une métrite et traitées comme telles.

Réglée à 15 ans. Les menstruations surviennent avec avance de deux ou trois jours et durent deux ou trois jours.

Elles sont peu abondantes et un peu douloureuses.

A l'examen gynécologique on constate des pertes glaireuses au niveau du vagin, une légère rougeur au niveau du col, le corps de l'utérus est en rétroversion. L'ovaire droit perceptible à la palpation.

On applique le traitement par les ovules antiseptiques et le tricycle (antéhypophyse, puis folliculine, puis ocréine).

Deux mois plus tard, règles sensiblement améliorées. On continue le tricycle.

OBSERVATION 18 (1.952). — M^{me} A. Lab..., 38 ans.

La malade a des pertes blanches depuis trois ans. Hémorragie

utérine en octobre 1930, durant deux semaines, précède une période d'aménorrhée de cinq mois.

Réglée à 16 ans. Menstruations douloureuses, durèrent un jour, très peu abondantes.

Janvier 1933. On prescrit le tricycle pendant deux mois.

Mars 1933. Règles un peu plus abondantes. Pertes blanches. Lipiodol à faire dans un mois.

OBSERVATION 19 (1.960). — M^{me} J. L...

Stérilité primitive de quatre ans.

Les règles ont débuté à 14 ans et sont restées normales jusqu'à l'âge de 22 ans. Puis l'aménorrhée durant deux ans. A 24 ans, les cycles menstruels reprennent, mais entrecoupés de périodes d'aménorrhée de quelques mois.

Février 1933. Règles très peu abondantes. Grosse insuffisance ovarienne avec adiposité et bouffées de chaleur.

A l'examen gynécologique on constate que le col et le corps de l'utérus sont petits, de type infantile.

On prescrit le tricycle. Après quelques mois de ce traitement les règles sont devenues plus abondantes.

OBSERVATION 20. — M^{me} E. O..., Stérilité de huit ans.

Réglée à 12 ans, irrégulièrement (menstruation retardée ou avancée). Douleurs abdominales vives pendant les dix jours qui précèdent les règles.

Depuis quatre mois les menstruations sont devenues peu abondantes, non douloureuses, durent deux ou trois jours.

Examen gynécologique : leucorrhée claire, peu abondante ; quelques petites plaques rouges autour de l'orifice externe du col, corps utérin en antéflexion.

Traitement : tricycle, à suivre pendant deux mois.

Deux mois plus tard, règles normales.

OBSERVATION 21 (2.637). — M^{me} J. Z..., 21 ans.

Stérilité primitive de quatre ans.

Antécédents héréditaires et collatéraux : rien de particulier.

Réglée à 15 ans, irrégulièrement. Durée deux jours et demi.

Règles peu abondantes (1 serviette), indolores.

Examen gynécologique : Douleurs abdominales avec pertes blanches depuis un an. Glaires claires au niveau du vagin ; le col de l'utérus paraît sain, corps petit en antéverson. Petite annexite gauche possible.

Mars 1933. On prescrit le tricycle, à suivre pendant deux mois.

Mai 1933. Règles régulières.

OBSERVATION 22 (1.344). — M^{me} B..., âgée de 29 ans, vient consulter pour la stérilité primitive de neuf ans.

Réglée à 11 ans, normalement.

Depuis deux ans, douleurs violentes au début des règles, qui surviennent tous les trois semaines, très peu abondantes et durent deux jours.

Examen gynécologique permet de constater un col utérin normal. Le corps de l'utérus est petit, infantile, en antéverson.

En décembre 1931, on prescrit un traitement par antéhypophyse-ovaire et pluriglandulaires.

Avril 1932. Règles plus abondantes.

OBSERVATION 23 (3.046). — M^{me} G. G..., 35 ans.

Stérité primitive de dix-sept ans.

Antécédents héréditaires et collatéraux : père tuberculeux, mère bien portante, deux sœurs et un frère ayant des enfants.

Antécédents personnels : Bronchites, laryngites depuis l'enfance. Pas de signes de bacillose évolutive à la radio ; pas de B. K. à l'examen des crachats. Appendicectomie en 1925. Métrite depuis 1917, traitée par des tampons et par des injections .

Réglée à 13 ans. Menstruations douloureuses. Durée huit jours.

Il y a un an, les règles sont devenues très peu abondantes et ne durent qu'un seul jour.

L'examen gynécologique ne révèle rien d'anormal au niveau du col utérin ; corps petit en antéflexion ; pas d'annexite appréciable.

On institue un traitement par la triade endocrinienne (antéhypophyse-ovaire six jours, folliculine quinze jours, ocréine six jours) qui régularise les règles en quelques mois.

OBSERVATION 24 (1.950). — 27 janvier 1933. M^{me} S. H..., âgée de 30 ans vient consulter pour une stérilité primitive de onze ans.

Dans les antécédents héréditaires et collatéraux on ne trouve rien de particulier.

Antécédents personnels : ablation unilatérale des annexes en 1925.

Réglée à 15 ans. Jusqu'à 1925 bien réglée, tous les trente jours.

Menstruations un peu douloureuses, duraient à cette époque huit jours. Depuis l'opération les cycles menstruels sont interrompus par des périodes d'aménorrhée de trois à six mois.

Adiposité. Signes d'insuffisance ovarienne.

Examen gynécologique : corps utérin petit en légère rétroversion.

Traitement par le tricycle tend à régulariser les règles.

OBSERVATION 25 (2.713). — 28 juillet 1933. M^{me} C. G..., âgée de 35 ans. Stérilité primitive de dix ans.

Ses règles ont sensiblement diminué d'abondance depuis trois ans. Elles surviennent avec deux jours d'avance et ne durent qu'un jour et demi.

A l'examen gynécologique on constate un gros col rouge avec granulations ; le corps de l'utérus paraît normal. Annexite gauche cicatricielle.

La triade appliquée pendant deux mois ramène les règles plus abondantes.

CINQUIÈME PARTIE

CONCLUSIONS

Nous avons étudié au cours de ce travail :

1. Les rapports hypophyso-ovariens.
2. La situation du système préhypophyso-ovarien dans le complexe endocrinien au point de vue de son action sur l'appareil génital.
3. Le comportement de ce système pendant les différentes époques de la vie génitale de la femme.
4. Son intervention dans les troubles menstruels.

Nous avons appliqué ces notions au traitement des irrégularités de menstruation.

Il nous semble pouvoir résumer ce travail critique, expérimental et clinique, dans les propositions suivantes :

- A. Le lobe antérieur intervient en tout moment de la vie génitale de la femme. Ce fait est prouvé par l'effet provoqué par l'hypophysectomie chez les animaux, par les méthodes d'implants et d'extraits injectables.
- B. Une interrelation intime s'impose entre l'ovaire et la glande pituitaire pour assurer le fonctionnement régulier du système préhypophyso-génital ; toute diminution de

folliculine dans les humeurs augmente la fonction sexuelle de l'hypophyse, mais une augmentation notable du taux de la folliculinémie inhibe la sécrétion hypophysaire.

- C. Les dérèglements de la sécrétion préhypophysaire dans le sens d'hypo ou d'hyperfonctionnement retentissent considérablement sur le cours du cycle menstruel.
- D. Les modifications de l'activité sécrétoire de l'hypophyse provoquent à la puberté le déclenchement des premiers phénomènes de la vie génitale.
- D' Le facteur hypophysaire est à la base de la plupart des troubles menstruels à l'époque de la puberté ; il s'y ajoute assez fréquemment le facteur thyroïdien.
- E. La gravidité entraîne des modifications considérables dans les processus hormonaux de l'organisme. Elles sont dues d'une part à l'apparition du placenta, véritable glande endocrine de la gestation, d'autre part à de profonds remaniements subis par les autres glandes à sécrétion interne.
- F. La ménopause ne paraît pas être un phénomène d'origine hypophysaire ; elle doit être considérée comme une manifestation polyglandulaire à point de départ ovarien.
- G. La folliculine et la lutéine sont l'une à l'autre intimement liées, leurs actions respectives se complémentent ou se contrarient suivant les doses injectées et l'ordre chronologique de leur administration.
- H. Le dosage biologique des hormones donne des indications précieuses pour le diagnostic étiologique, pronostic et traitement des insuffisances ovariennes.
 - a) La constatation d'une grande quantité de prolan dans les humeurs d'une femme non enceinte indique la mort ovarienne.
 - b) Le dosage permet d'éviter l'administration d'hormone à un organisme qui en est surchargé.
 - c) Le dosage de folliculine, combiné à la recherche des glaires cervicales translucides, fait connaître le moment d'ovulation et permet de baser le mode d'administration des produits opothérapiques sur ce point de repère.

I. Le traitement des troubles de menstruation paraît pouvoir s'inspirer des considérations suivantes :

- a) La suppression ovarienne totale est justiciable d'une médication substitutive.
- b) Les retards dans le développement génital à la puberté et les troubles menstruels chez les femmes jeunes sont généralement améliorés par les extraits antéhypophysaires.
- c) Dans l'insuffisance ovarienne plus prononcée et durable l'association hypophyso-folliculaire ou hypophyso-folliculo-lutéinique paraît être particulièrement indiquée.
- d) Le mode d'administration doit reproduire le cycle normal des sécrétions internes, c'est-à-dire que chaque hormone doit être introduite dans l'organisme au moment de son action à l'état physiologique.

Vu, le Doyen :

M. ROUSSY.

Vu, le Président de Thèse :

M. COUVELAIRE.

Vu et permis d'imprimer,

le Recteur de l'Académie de Paris :

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- R. ARAYA. — Fisiopatologia de la hipofisis y aparato genital femenino (*Revista med. latino amer.*, avril 1930).
- M. ARON. — Action de la préhypophyse sur l'ovaire du cobaye (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 108, p. 25-27, 12 octobre 1931).
- ARON, COULAERT, STAHT. — Recherches sur le diagnostic des troubles fonctionnels du lobe antérieur de l'hypophyse (*Presse Médicale*, 31 décembre 1932).
- S. ASCHEIM. — Vorelappen der Hypophyse in der Geburtshilfe und Gynäkologie (*Arch. f. Gynäk.*, t. 144, p. 165-184, 1930).
- Présence and effect of ovarian hormones and gonadotropic substances (*Tr. Edinburgh Obst. Soc.*, p. 17-40, 1933-1934).
- ASCHEIM ET ZONDEK. — Der Schwangerschafts diagnose aus dem Harn durch Nachweis der Hypophysenvorderlappenhormone (*Klin. Wochen.*, nos 30 et 31, 1928).
- ASHNER. — Hypophyse et appareil génital (*Wiener Klin. Wochen.*, 8 juillet 1932).
- B.-T. BEASLEY. — Interrelations of pituitary and ovarian hormones (*South Surgeon*, t. 2, p. 225-233, septembre 1933).
- A. BINET. — La vie sexuelle de la femme, 1932.
- Z. BRALET-LAPRIDE. — Action de la folliculine sur l'hypophyse (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, p. 727).
- E. BRANDWEIN. — Contribution à la recherche de l'ovulation chez la femme (*Thèse de Paris*, 1933).
- BRINDEAU, H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — Contribution à l'étude quantitative des hormones préhypophysaires à action génitale dans les humeurs de la femme enceinte (*Presse Méd.*, 3 mai 1933).
- Recherches sur les propriétés physiologiques du Prolan (*Presse Méd.*, 24 octobre 1934).
- L. BROUHA. — Rapports entre l'hypophyse et les organes génitaux de la femme (*VI^e Congrès des Gyn. et Obst. de Langue française*, 3, 4, 5 octobre 1929 (*Gynéc. et Obst.*, t. 20, n° 2, août 1929)).
- Les bases expérimentales du problème de la ménopause provoquée (*VIII^e Congrès des Gynéc. et Obst. de Langue française. Gynéc. et Obst.*, 1933).
- BROUHA et SIMONNET. — L'hypophyse et la sécrétion interne de l'ovaire (*Annales de Physiol.*, p. 766-771, novembre 1928).
- K. BOCHENSKI. — Anterior lobe of pituitary gland and genital apparatus of women (*Polska gaz. lek.* 10 : 601-603, 1931).

- BROUHA et SIMONNET. — Recherches expérimentales sur les rapports entre le lobe glandulaire de l'hypophyse et le tractus génital femelle (*II^e réunion des Physiol.*, Bruxelles, 1928).
- CH. CHAMPY et KELLER. — Contribution à l'étude des hormones sexuelles féminines (*Arch. de Morph. gén. et expér.*, 1928).
- CH. CHAMPY. — L'évolution des idées sur la question des hormones sexuelles (*Annales de Thérapie Biol.*, p. 160, 1933).
- J. CHOSSON et V. DONNET. — Dosage de l'hormone gravidique en vue du diagnostic des arrêts de grossesse (*Presse Méd.*, 2 juin 1934).
- J.-B. COLLIP. — Quatre observations de stimulation ovarienne (*The Canadian Med. Assoc. Journ.*, juin 1930, p. 761).
— Emménine (*Endocrinology*, t. 18, n^o 1, 1931).
- G. COTTE. — Troubles fonctionnels de l'appareil génital chez la femme (Masson 1931).
- R. COURRIER. — Les hormones sexuelles femelles (*C. R. de la Soc. Biol.*, 22-23 mai 1931, p. 1.367).
— Notes d'endocrinologie ovarienne (*Presse Méd.*, 18 novembre 1931).
- G. COTTE. — Remarques sur l'opothérapie ovarienne en gynécologie (*Paris médical*, 17 décembre 1932).
- C. CLAUBERG. — La physiologie et la pathologie des hormones sexuelles, particulièrement du corps jaune (*Zentralblatt für Gynakologie*, n^o 44, 1934).
- DALCHÉ. — Aménorrhée et hypophyse (*Progrès méd.*, 22 mai 1920).
- J. DALSACE. — Les rapports entre l'hypophyse (lobe antérieur) et les organes génitaux de la femme (*L'Analyse*, Paris, juillet-août 1929, n^o 15).
- L.-R. DARLING. — Anterior pituitary and sex development (*Clin. med. Surg.* 38 : p. 562-3, Aug. 1931).
- M. L. DEVRAIGNE. — Causes de la stérilité conjugale (*Revue méd. française*, décembre 1934).
- H. DGÔLER. — (*Wiener med. Wochen* 49 : p. 1.386-1.387, 1933).
- C.-F. FLUHMAN. — Interrelationship of anterior hypophysis and ovaries (*Am. J. Obst. Gynec.* 18 : 738-47, novembre 1929).
- R.-T. FRANK. — L'hormone sexuelle féminine (*Hervey Lectures*, 1930-1931).
- GAUTIER. — *Thèse de Paris*, 1934.
- E. GIRALDENO. — Folliculina e tiroide (*Riv. Ital. di Ginec.*, juin, 1930, p. 304).
- M. GEYER. — Il complesso ormonale detto preipofisario e la fisiopatologia genitale femminile (*nota critica*). (*Endocrinol. e pat. constit.* 8 : 238-50, mai 1933).
- A. GIRARD. — La chimie des hormones sexuelles (*Bull. de la Soc. de Chimie Biol.*, 4 avril 1933, p. 562).
- GUY LAROCHE. — Opothérapie polyglandulaire et chimie hormonale (*Annales de thérapie biol.*, 1934).
— Opothérapie endocrinienne (Masson, 1933).
- GUY LAROCHE et MEURS BLATTER. — Traitement médical de l'insuffisance ovarienne (*III^e Congrès de Gynécologie*, *Revue française de Gynéc.*, 1934).

- GUY LAROCHE et SIMONNET. — Etude physiologique et clinique d'une hormone hypophysaire (*Presse Méd.*, 4 mai 1932).
- Les propriétés pharmaco-dynamiques des extraits du lobe antérieur de l'hypophyse (*Annales Méd.*, 1933).
Données récentes sur les hormones hypophyso-génitales (*Progrès méd.*, 8 décembre 1932).
- GUY LAROCHE, SIMONNET, HUET. — Contribution à l'étude des variations du taux de la folliculine chez la femme (*C. R. de Soc. Biol.*, séance du 20 mai 1933).
- L. HALLION. — Le système préhypophyso-ovarien et sa régulation (*Rev. prat. de Biol. appliquée à la clin. et à la thérap.*, mars 1933 n° 3).
- Sur les relations entre l'hypophyse et l'ovaire (*Rev. prat. de Biol. appliquée à la clin. et thérap.*, n° 11, novembre 1932).
- Relations physiologiques entre l'hypophyse et l'ovaire d'après les données expérimentales (*I^{er} Congrès Français de Gynéc.*, 3, 5 octobre 1932).
- P. HARVIER. — Hypophyse et cycle ovarien (*Année méd. prat.*, IX, 1930).
- C.-G. HARTMAN et R. SQUIER. — Follicle stimulating effect of pig anterior lobe on monkey ovary (*Anat. Rec.* 50:267-73, septembre 25, 1931).
- P. HAUPSTEIN. — Zum Wirkungsmechanismus des Sexual (Follikel) Hormons (*Endokr.* t. VIII, n° 3, mars 1931).
- HELLER. — Relation entre l'hypophyse et l'appareil génital chez la femme (*Wiener Klinische Wochenschr.*, n° 13, 25 mars 1932, p. 385).
- HINGLAIS. — Diagnostic biologique de la grossesse (*Journ. méd.-français*, n° 1, 1931).
- H. HINGLAIS et M. HINGLAIS. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 8 décembre 1934).
- J. HOFBAUER. — *Klinische Wochenschr.*, 30 juin 1932.
- B.-A. HOUSSAY, BASIOTTI, RIETTI. — *C. R. Soc. Biol.*, 2 et 9 novembre 1934.
- JAYLE. — Données cliniques hypophysaires (*I^{er} Congrès français de Gynéc.*, 1932).
- Injections intramusculaires mensuelles de benzoate de folliculine (*II^e Congrès fr. de Gynéc.*, 3 juin 1933). Traitement des troubles de la ménopause artificielle (*Bruxelles méd.*, 27 août 1933, n° 43).
- G. JULIEN. — Physiologie génitale de la femme (*Journal de Méd. de Paris*, 4 mars 1935).
- C. KAUFMANN. — Menstruation vraie chez une femme castrée après l'administration d'hormone folliculaire et d'hormone du corps jaune (*Klin Wochenschr.*, n° 6, 11 février 1931).
- KAUFMANN et BIEKEL. — *Zentralblatt für Gynäkol.*, t. LVI, 28 mai 1932.
- R. KEHL. — Contribution à l'endocrinologie ovarienne de la grossesse (*Th. d'Alger* 1934).
- H. KNAUS. — Physiologie du corps jaune (*Arch. für Gynäkol.*, 1930, p. 138-141).
- E. LAQUEUR, WAGNER, VON DEN VELDEN. — Opothérapie ovarienne (traduit par Schlisser).

- LAURENT-GÉRARD. — Dosage de la folliculine chez les aménorrhéiques et les dysménorrhéiques (*Consultation*, janvier 1933).
- D. LEPINE. — Action comparée des extraits de lobe antérieur d'hypophyse sur la maturation sexuelle et sur la croissance du rat et de la souris (*C. R. S. B.*, t. CVI, 24 avril 1931).
- LIEBHART et DUBICKI. — Recherches expérimentales sur l'Association hypophyso-folliculaire (*Polska gaz., lekarska*, n° 8, 1934).
- A. LIPSCHUTZ. — Activation de la préhypophyse par intervention ovarienne (*C. R. de Soc. de Biol.*, 1932, t. CXI, p. 352).
- M. MAGATH et R. ROSENFELD. — Zur Frage der Wirkung des Follicel-hormones auf das Ovarium und der Wechselbeziehungen Zwischen den sexual-hormonen des Ovariums und hypophysen-worderlap (*Arch. f. d. ges. physiol.*, 233, 1933).
- M. MARCEL. — III^e Congrès de Gynéc.,
- J. DE MANET. — Les jeunes filles dysménorrhéiques (*Gazette des Hôpitaux*, 4 juin 1932).
- M. MAINO. — Azione dell'ormone follicolare sulla gravidanza (*Arch. dello Inst. Biochimico Italiano*, 4 avril 1932).
- L. MAVROMATI. — Hormonotherapie in insufreientele ovariem (*Romania med.*, 15 mars 1934).
- L. MAVROMATI et A. CRAINEEANU. — L'antagonisme surréno-ovarien (*C. R. S. B.*, 1932, t. CXI, p. 134).
- MORHARDT. — L'hypophyse et les glandes sexuelles (*Art méd.*, 15 novembre 1928).
- E. MISLOWITZER et L. STANOYEWITCH. — *C. R. Soc. Biol.*, séance de 8 décembre 1934).
- R. MORICARD. — Proliférine sexuelle femelle (*Thèse de Paris*, 1934). (*Progrès méd.*, n° 40, 6 octobre 1934).
- E. PAILLAS. — La sécrétion interne de l'hypophyse (*Gazette des Hôpitaux*, 16 et 23 avril 1932).
- A. PENA-CHAVARRIA et C. VARGAR. — Accion de las hormonas de la hipofisis en el desarrollo genital (*Rev. med. latino-am.* 17 : 816-835, March 1932).
- PENAU, BLANCHARD, SIMONNET. — L'hypophyse (*Les Presses universitaires de France*, 1929).
- Y. PENANHOAT. — L'hormonothérapie ovarienne jugée par l'expérience clinique (*Bulletin méd.*, 23 sept. 1933).
- POULAIN. — L'emploi de la folliculine dans la ménopause (*Progrès méd.*, n° 19, 13 mai 1933).
- H. PICARD. — Zur Sexustherapie : Hoden oder Hypophyse (*Deut. med. Wochenschr.* 55, 10 mai 1929).
- R. RIVOIRE. — Acquisitions nouvelles de l'endocrinologie (Masson, 1932).
- Aménorrhée et hypoménorrhée (*Bull. gén. de thérapeutique*, n° 6, 1934).
- Hormones génitales et menstruation (*Presse méd.*, 22 avril 1931).
- Hormones génitales et grossesse (*Presse méd.*, 29 avril 1931).
- La folliculine (*Presse méd.* 7 novembre 1934).
- Les notions récentes sur l'hypophyse (*Annale de thérapie biol.*, janvier 1934).
- RUSCA VILARDELL. — Hormone placentaire (*Progrès méd.*, 14 juillet 1934).

- J. SEGUY et H. SIMONNET. — Recherche de signes directs d'ovulation chez la femme (*Gynécologie et Obstétrique*, 1933, p. 657).
- F. SIEGERT. — Hormonothérapie dans les troubles génitaux (*Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkol*, 1933, p. 117).
- H. SIGMUND. — Influsso dei lobo anteriore dell'ipofisi sul decorso della funzione sessuale (*La Clinica Obstetrica*, n° 8, agosto 1929).
- H. SIMONNET et E. BRANDWEIN. — Folliculine et stérilité (*III^e Congrès Français de Gynécologie*, 1934).
- SCHOCKAERT. — *C. R. Soc. Biol.*, séance du 28 janvier 1933.
- H. VIGNES. — Diagnostic de la grossesse (*Progrès méd.*, n° 18, 1932). Physiologie gynécologique et médecine des femmes (Masson, 1932).
- A. VAN CAUVENBERGHE. — Traitement des troubles de la ménopause provoquée chez la femme (*VIII^e Congrès de l'Ass. des Gynéc. et Obst. de la Langue française*, 5, 6, 7 octobre 1933).
- H. VIOLET. — Etude clinique de l'insuffisance ovarienne (*III^e Congrès Français de Gynécologie*, 1934).
- J.-A. VIRIOT. — Lobulo anterior de hipopisis y organos genitales femeninos. Aplicaciones terapeuticas (*Semana med.* 2 : 144-152, July 9, 1931).
- M. WEISS. — Les modifications histologiques de la glande pituitaire de cobaye, au cours de la gestation et après la parturition (*C. R. S. B.*, 9 juillet 1934, p. 196-8).
- J. WITKOWSKA. — Influence of pituitary gland on genital apparatus in women (*Polsk gaz. lek.* 10 : 838-40, octobre 25, 1931).
- J.-L. WODON. — L'hypophyse et les organes génitaux femelles (*Ann. et Bull. Soc. roy. d. sc. med. et nat. de Bruxelles*, n°s 9-10, p. 273-278, 1929).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

Etude des hormones préhypophysaires à action génitale.

I. Historique.....	11
II. Lobe antérieur de l'hypophyse et mécanisme régulateur d'activité ovarienne	14
III. Les deux hormones préhypophysaires à action ovarienne : hormone gonadotrope et hormone lutéinisante	18
IV. Cycle menstruel normal et intervention de la préhypo- physe dans ce cycle	21
V. Troubles de la menstruation par perturbation hormonale hypophysaire	23
VI. Rôle du lobe antérieur dans le déclenchement de la puberté	26
VII. Anomalies dans l'apparition et le cours de la puberté par dérèglement de la sécrétion hypophysaire	28
VIII. Lobe antérieur de l'hypophyse au cours de la gestation ; les hormones de la grossesse, les tests biologiques..	29
IX. Modifications hormonales au cours de la ménopause ..	35
X. Rôle du lobe antérieur dans le déterminisme de la stéri- lité ; la menstruation et l'ovulation	38
XI. Méthodes biologiques de titrage des actions gonadotrope et lutéinisante.....	41

DEUXIÈME PARTIE

Etude de la folliculine.

I. Historique.....	45
II. Action de la folliculine sur le tractus génital.....	47
III. Action de la folliculine sur l'ensemble endocrinien...	51
IV. Folliculine : titrage, répartition, provenance.....	53
V. Propriétés physiques et chimiques de la folliculine...	55
VI. Lutéine	57
VII. Synergie et antagonisme lutéino-folliculaires	58
VIII. Recherches expérimentales sur l'administration associée d'extrait hypophysaire et de folliculine	60

TROISIÈME PARTIE

Diagnostic et traitement des troubles menstruels d'origine endocrinienne.

I. Diagnostic des troubles menstruels d'origine endocrinienne.	63
II. Traitement	66

QUATRIÈME PARTIE

Observations	75
--------------------	----

CONCLUSIONS.....	83
BIBLIOGRAPHIE	87

Imprimerie SCHNEIDER FRÈRES & MARY
— 18 bis, Rue Raspail — Levallois-Perret —

